

UNIVERSITÉ DE MONTRÉAL

DÉTECTION DU CANCER DE LA PEAU PAR TOMOGRAPHIE D'IMPÉDANCE
ÉLECTRIQUE

ALZBETA HARTINGER
INSTITUT DE GÉNIE BIOMÉDICAL
ÉCOLE POLYTECHNIQUE DE MONTRÉAL

THÈSE PRÉSENTÉE EN VUE DE L'OBTENTION
DU DIPLÔME DE PHILOSOPHIÆ DOCTOR
(GÉNIE BIOMÉDICAL)
AOÛT 2012

UNIVERSITÉ DE MONTRÉAL

ÉCOLE POLYTECHNIQUE DE MONTRÉAL

Cette thèse intitulée :

DÉTECTION DU CANCER DE LA PEAU PAR TOMOGRAPHIE D'IMPÉDANCE
ÉLECTRIQUE

présentée par : HARTINGER Alzbeta

en vue de l'obtention du diplôme de : Philosophiæ doctor

a été dûment acceptée par le jury d'examen constitué de :

M. SAWAN Mohamad, Ph.D., président

M. GUARDO Robert, Ph.D., membre et directeur de recherche

M. GAGNON Hervé, Ph.D., membre et codirecteur de recherche

M. MATHIEU Pierre A., D.Sc.A., membre

M. GOSSELIN Benoit, Ph.D., membre

*À Yan,
avec amour ...*

Nul n'ira jusqu'au fond du rire d'un enfant.

VICTOR HUGO

REMERCIEMENTS

Je voudrais dans un premier temps remercier mon directeur de recherche le Dr Robert Guardo pour son aide, son ouverture d'esprit, sa confiance et son irréprochable professionnalisme. Je le remercie pour sa disponibilité exceptionnelle et son soutien qui n'a jamais manqué. Je voudrais ensuite exprimer ma profonde gratitude envers le Dr Hervé Gagnon qui, pendant toutes ces années, m'a non seulement appuyée dans mes travaux, projets, démarches et publications, mais qui m'a toujours donné de judicieux conseils et son soutien moral. Je voudrais le remercier pour toutes nos discussions, son aide tellement appréciée et son amitié si précieuse.

Je voudrais également remercier le Dr Victor Kokta pour m'avoir accueillie dans son service de pathologie et pour m'avoir enseigné tant de notions sur la physiopathologie des cancers de la peau. Je le remercie pour son aide, sa disponibilité et ses conseils grandement utiles.

Je tiens aussi à remercier le Conseil de recherches en sciences naturelles et en génie du Canada (CRSNG), le Fonds de recherche du Québec - Nature et technologies (FQRNT) et la Fondation de Polytechnique pour leur soutien financier.

Je voudrais remercier de tout mon cœur mon fils, Yan, que j'aime plus que tout au monde. Ses sourires et sa complicité m'ont comblée d'amour et de bonheur. Je lui suis infiniment reconnaissante pour la nouvelle vision des choses qu'il m'a donnée ainsi que pour la force et le courage qu'il me donne tous les jours.

Je tiens à exprimer ma profonde reconnaissance à mon conjoint Jean-Philippe pour avoir toujours été là pour moi. Je le remercie pour ses encouragements, sa présence, les bons repas, son soutien mais surtout pour tout le bon temps qu'on passe ensemble. Je voudrais également remercier ma mère pour ses conseils, ses encouragements et son soutien qui est si précieux ainsi que mon père pour toutes nos discussions, son aide grandement appréciée et sa façon de toujours me faire rire de si bon cœur.

RÉSUMÉ

Au cours des trente dernières années, l'augmentation du taux d'incidence du cancer de la peau a été la plus importante parmi tous les cancers. Le diagnostic précoce du cancer de la peau s'avère important pour minimiser les risques d'évolution en cancer généralisé. Ce diagnostic implique habituellement une inspection visuelle suivie d'une biopsie si la lésion est jugée suspecte par le clinicien. Des études récentes indiquent que le quart des lésions cancéreuses ne sont pas détectées à un stade précoce diminuant ainsi le pronostic du patient. De plus, plusieurs lésions biopsiées s'avèrent non cancéreuses, augmentant ainsi les risques d'infection tout en causant un stress inutile au patient dans l'attente des résultats histopathologiques.

Pour détecter précocement le cancer de la peau, une nouvelle technique biomédicale s'avère prometteuse : la tomographie d'impédance électrique (TIE). La TIE est une technique d'imagerie médicale qui permet de visualiser la distribution de conductivité électrique d'une section du corps. Celle-ci se base sur le principe que les propriétés électriques de chaque tissu biologique varient de façon spécifique en fonction de la fréquence. Les images sont reconstruites à partir d'une série de mesures acquises à l'aide d'électrodes placées autour de la région d'intérêt. Ces mesures sont effectuées en utilisant toutes les combinaisons possibles de quatre électrodes : deux pour appliquer un courant de faible amplitude et deux autres pour mesurer la tension résultante. Comme les propriétés électriques des lésions cancéreuses et non cancéreuses diffèrent en fonction de la fréquence, les images de conductivité obtenues par TIE permettraient de les discriminer objectivement.

L'objectif général de ce projet de doctorat consiste à développer un système de TIE permettant de détecter le cancer de la peau. Les objectifs spécifiques sont : 1) développer un modèle par éléments finis de la peau, 2) développer les algorithmes de reconstruction d'images, 3) adapter un système de TIE au contexte dermatologique et 4) valider le système en effectuant des tests expérimentaux.

Étant donné qu'aucun système de TIE pour la détection du cancer de la peau n'a encore été développé, un modèle par éléments finis de la peau a premièrement été réalisé pour étudier son comportement électrique, identifier les fréquences optimales pour discriminer les lésions et résoudre le problème direct de TIE. Ce modèle comprend toutes les couches cutanées, une matrice d'électrodes et différents types de lésions. La méthode par éléments finis a été utilisée pour modéliser les structures cutanées à l'aide d'un maillage tétraédrique tridimensionnel. Une nouvelle méthode hybride a été développée pour éviter de générer inutilement un maillage dans les régions minces comme les membranes cellulaires, les membranes nucléaires et le liquide extracellulaire, ce qui augmenterait grandement le nombre d'éléments. Pour cette

méthode hybride, les membranes cellulaires et le liquide extracellulaire ont respectivement été caractérisés par des surfaces diélectriques (composants électriques) et conductrices (maillage 2D), tandis que les autres structures ont été modélisées à l'aide d'un maillage 3D. Ces divers maillages ont ensuite été assemblés pour obtenir un modèle hybride complet de la peau. Ce modèle a été utile pour analyser le comportement électrique complexe de la peau saine et de trois types de lésions. La distribution de densité de courant a également été simulée pour étudier la profondeur de pénétration à différentes fréquences. L'analyse des résultats démontre que la profondeur de pénétration du courant augmente avec la fréquence. Comme les couches supérieures de la peau sont composées d'une grande densité de cellules mortes et de jonctions intercellulaires hautement résistives, celles-ci deviennent court-circuitées aux hautes fréquences, ce qui permet au courant de circuler plus en profondeur dans la peau. De plus, les résultats démontrent que la densité de courant aux hautes fréquences est similaire pour les lésions bénignes et malignes. Les fréquences inférieures à 10 kHz sont donc optimales pour discriminer les lésions malignes des bénignes. Le modèle par éléments finis de la peau a également été utilisé pour simuler les mesures et pour résoudre le problème direct de TIE, une étape essentielle pour la reconstruction d'images.

La reconstruction d'images de TIE est un problème mal conditionné étant donné que les mesures de tension utilisées sont seulement acquises autour de la région d'intérêt. Pour le contexte dermatologique, le mauvais conditionnement du problème est encore plus sévère étant donné que les mesures sont acquises en utilisant une topologie d'électrodes planaire sur une seule surface de la région d'intérêt. Des techniques de régularisation sont donc nécessaires pour une reconstruction optimale des images. Plusieurs techniques ont été proposées dans la littérature comme la décomposition en valeurs singulières tronquée, les méthodes de Tikhonov ou l'algorithme du maximum *a posteriori* (MAP). Même si en général, ces algorithmes reconstruisent adéquatement les distributions de conductivité, les images 3D obtenues à l'aide de données acquises avec une topologie d'électrodes planaire incluent de nombreux artefacts. Pour résoudre ce problème, une méthode combinant l'algorithme du MAP avec la décomposition en valeurs singulières tronquée a été développée et comparée aux algorithmes habituellement utilisés dans la reconstruction d'images de TIE. Les résultats démontrent que les inclusions ont été reconstruites avec moins d'artefacts que pour les méthodes conventionnelles. L'efficacité de la méthode a été comparée à la méthode du MAP, à la décomposition en valeurs singulières tronquée et à l'algorithme NOSER (de l'anglais, *Newton's One-Step Error Reconstructor*). Les images obtenues avec la nouvelle méthode ont démontré une amélioration générale des critères de performance confirmant que cet algorithme est bien adapté au contexte dermatologique où une topologie d'électrodes planaire est utilisée.

De plus, lorsque les mesures sont acquises sur une lésion avec une morphologie inhabituelle

ou sur une région courbe du corps comme le nez ou les oreilles, certaines électrodes peuvent être déconnectées ou présenter une haute impédance de contact électrode-peau. Pour éviter ce problème, une méthode en deux étapes a été développée et testée afin de compenser pour les données invalides générées par des électrodes fautives. La première étape de la méthode permet de gérer les électrodes déconnectées sans connaissance *a priori* des électrodes fautives. Le nouvel algorithme pondère chaque mesure en utilisant le principe de réciprocité tension-courant pour éviter le rejet complet de l'information acquise par les électrodes fautives. Les résultats démontrent que cette méthode préserve adéquatement la portion valide des mesures. La deuxième étape de la méthode détecte automatiquement les électrodes fautives lorsque moins de quatre électrodes sont déconnectées. Les résultats démontrent que la sensibilité de détection est de 100 % pour une électrode et de 80 % pour deux. La détection automatique des électrodes fautives est utile pour informer le personnel clinique du problème de façon à le régler rapidement pour minimiser les artéfacts dans les images. Le nouvel algorithme est compatible avec tous les protocoles d'acquisition de mesure utilisant quatre électrodes pour lesquels le principe de réciprocité tension-courant s'applique.

La dernière génération de systèmes de TIE développés au laboratoire d'instrumentation et d'imagerie biomédicales de l'École Polytechnique de Montréal a ensuite été physiquement adaptée au contexte dermatologique. Le système a été équipé d'une sonde pouvant être tenue dans la main que le clinicien peut appliquer sur la lésion pour l'acquisition des données. Cette sonde comprend une matrice de seize électrodes microinvasives qui est jetable pour des raisons d'hygiène.

La reprogrammation des microcontrôleurs qui contrôlent la séquence d'acquisition des mesures a également été essentielle pour permettre l'acquisition des données par une nouvelle stratégie adaptée à la détection du cancer de la peau. Plusieurs stratégies de mesure ont été étudiées et comparées en utilisant trois critères de performance : la distinguabilité, la plage dynamique et le nombre de mesures générées. Cette approche a été utilisée pour identifier la stratégie de mesure optimale pour discriminer les lésions malignes des bénignes. La stratégie de mesure optimale consiste à utiliser uniquement des paires d'électrodes adjacentes et à appliquer un courant par une paire d'électrodes formant un angle de $\pm 45^\circ$ avec la paire d'électrodes de mesure. Cela permet l'acquisition d'information selon les composantes orthogonales avec un nombre minimum de mesures, une faible plage dynamique et une très bonne distinguabilité.

Une fois le système adapté au contexte dermatologique, ses performances ont été validées expérimentalement sur un fantôme de gélatine comprenant une bille de verre. La distribution de conductivité de la bille de verre a été reconstruite à partir de données acquises avec la stratégie de mesure optimisée et comparée avec des images obtenues avec la stratégie de Shef-

field utilisée pour les applications pulmonaires. Les résultats ont permis de valider le modèle par éléments finis, les algorithmes de reconstruction, la stratégie de mesure optimisée et le nouveau système. Pour valider davantage le système et les algorithmes, des mesures ont été effectuées *in vivo* sur différents sites de la peau pour reconstruire des structures telles des cicatrices et des artères. La peau des régions d'intérêt a été exfoliée avant les acquisitions avec une lotion abrasive et imbibée pendant 60 secondes d'une solution saline pour minimiser l'impédance de contact de la peau. Les images préliminaires semblent adéquatement reconstruire les cicatrices et les artères. Cependant certaines difficultés pratiques doivent être résolues avant d'effectuer d'autres tests et une étude pilote sur des patients cédulés pour une excision de lésions suspectes.

Ce système est le premier prototype développé pour la détection du cancer de la peau. Un tel système aurait un impact significatif sur la qualité de vie des patients et les frais de santé en réduisant le nombre de visites médicales et les chirurgies.

ABSTRACT

Over the past thirty years, skin cancer incidence rate has increased the most significantly among all cancers. Early stage skin cancer diagnosis is essential to minimize risks of developing metastases. Diagnosis usually involves visual inspection followed by histopathological examination if the lesion is suspected malignant by the clinician. Recent studies however suggest that a quarter of lesions remain undetected at an early stage which adversely affects the patient's prognosis. Furthermore, many excised lesions are found not cancerous increasing risks of infection and causing unnecessary stress to the patient awaiting histopathological results.

For early stage skin cancer diagnosis, a new biomedical technique seems promising: electrical impedance tomography (EIT). EIT is a medical imaging technique used to visualize the electric conductivity distribution of a body segment. EIT is based on the principle that electrical properties of every biological tissue specifically vary as a function of frequency. Images are reconstructed from a set of measurements acquired with electrodes applied around the region of interest. Measurements are performed using all possible combinations of four electrodes: two are used to apply a low amplitude current while two others are used to measure the resulting voltage. Since malignant and benign lesions have different cellular characteristics, their impedance signature as a function of frequency differs and they can therefore be objectively discriminated by EIT.

The main objective of this PhD project is to develop an EIT system for skin cancer screening. The specific objectives are: 1) to develop a finite element model of the skin, 2) to develop image reconstruction algorithms, 3) to adapt an EIT system to the dermatology context, and 4) to validate the system experimentally.

Since no EIT system has been developed for skin cancer screening, a finite element model of the skin was first developed to study the electrical behavior of the skin, identify optimal frequencies to discriminate lesions, and solve the forward problem of EIT. This model comprises all cutaneous layers, an electrode matrix, and different types of lesions. The finite element method (FEM) was used to model cutaneous structures with a three-dimensional tetrahedral mesh. To avoid unnecessarily meshing very thin regions such as cellular membranes, nuclear membranes, and the extracellular liquid which would dramatically increase the number of elements, a new hybrid modeling method was developed. For this hybrid method, cellular membranes and the extracellular liquid were respectively characterized by dielectric (electronic components) and conductive (2-D mesh) surfaces while all other structures were modeled using 3-D meshes. These different meshes were then assembled to obtain a complete

hybrid skin model. This model was used to analyze the complex electrical behavior of normal skin and three types of lesions. Current density distributions were also simulated to study current depth of field at different frequencies. Analysis of results show that the depth of the current flow increases with frequency. Since upper skin layers are composed of a large density of highly resistive dead skin cells and intercellular junctions, they become short-circuited at high frequencies which enables the current to flow deeply into the skin. Furthermore, results show that current densities at high frequencies are similar for benign and malignant lesions. Frequencies below 10 kHz are therefore optimal to discriminate malignant from benign lesions. The FEM model of the skin was also used to simulate measurements and solve the forward problem of EIT which is an essential step for image reconstruction.

EIT image reconstruction is an ill-conditioned problem since voltage measurements used for the reconstruction process are only acquired around the region of interest. For the dermatology context, the ill-conditioning of the problem is even worse since measurements are acquired using a planar electrode topology on a single side of the region of interest. Regularization techniques are therefore essential to reconstruct optimal images. Many reconstruction techniques were proposed in the literature such as truncated singular value decomposition, and approaches based on Tikhonov regularization or the maximum *a posteriori* (MAP) algorithm. Even if, in general, these algorithms adequately reconstruct conductivity distributions, 3-D images obtained from data acquired with a planar electrode topology include numerous artifacts. To solve this problem, a method combining the MAP algorithm with truncated singular value decomposition (TSVD) was developed and compared to algorithms usually used for EIT image reconstruction. Results show that inclusions were reconstructed with fewer artifacts usually present with conventional methods. The efficiency of the method was compared to the MAP, TSVD, and Newton's One-Step Error Reconstructor (NOSER) algorithms. Images obtained with the new method showed a general improvement in performance criteria confirming that this algorithm is well adapted to the dermatology context where a planar electrode topology is required.

Furthermore, when measurements are performed on lesions with unusual morphology or on curved body regions such as the nose and ears, some electrodes may become disconnected or present a high electrode-skin contact impedance. To avoid this problem, a two-step method used to compensate for invalid data generated by faulty electrodes was developed and tested. The first step of the method enables management of disconnected electrodes without prior knowledge of faulty electrodes. The new algorithm weighs each measurement using the voltage-current reciprocity principle to avoid completely rejecting all information acquired by faulty electrodes. Results show that this method adequately uses the remaining valid portion of the measurements. The second step of the method automatically detects faulty

electrodes when less than four electrodes are disconnected. Results show that detection sensitivity is 100% for one disconnected electrode and 80% for two. Automatic detection of faulty electrodes is useful to notify clinical staff of the problem so it can be rapidly fixed during the acquisition process to minimize image artifacts. The algorithm is compatible with all measurement acquisition protocols using four electrodes for which the voltage-current reciprocity principle is applicable.

The most recent generation of EIT systems developed at the laboratory of biomedical instrumentation and imaging of École Polytechnique de Montréal was adapted to the dermatology context by adding a handheld skin probe that the clinician applies on the skin lesion to acquire data. The probe includes a 16 microinvasive electrode matrix that is disposable for hygienic reasons.

Reprogramming of the microcontrollers that supervise the measurement sequence was also required to enable data acquisition with a new measurement strategy adapted to skin cancer screening. Many measurement strategies were studied and compared using three performance criteria: distinguishability, dynamic range, and number of measurements. This approach was used to identify the optimal measurement strategy to discriminate malignant from benign lesions. The optimal measurement strategy consists in exclusively using adjacent electrode pairs and in applying current with a pair of electrodes forming a $\pm 45^\circ$ angle with the measurement electrode pairs. This enables acquiring information along orthogonal components with a minimal number of measurements, a low dynamic range, and a very good distinguishability.

Once the system was adapted to the dermatology context, its performance was assessed experimentally on a gelatin phantom comprising a glass marble. Conductivity distributions of the glass marble were reconstructed from data acquired with the optimized measurement strategy and compared to images obtained with the Sheffield strategy used for pulmonary applications. Results successfully validated the finite element model, the reconstruction algorithms, the optimized measurement strategy, and the new system. To further assess the system and algorithms, measurements were performed *in vivo* on different skin sites to reconstruct structures such as scars and arteries. The skin regions of interest were exfoliated prior to data acquisition using a mild abrasive formula and soaked for 60 seconds in saline water to lower skin contact impedance. Preliminary images seem to adequately reconstruct scars and arteries. However, some practical difficulties have been identified and need to be addressed before performing further tests and a pilot study on patients scheduled for excision of suspicious lesions.

This EIT system is the first prototype of its kind developed for skin cancer detection. Such a system would have a significant impact on patient quality of life and health care costs

by reducing the number of medical consultations and surgeries.

TABLE DES MATIÈRES

DÉDICACE	iii
REMERCIEMENTS	iv
RÉSUMÉ	v
ABSTRACT	ix
TABLE DES MATIÈRES	xiii
LISTE DES TABLEAUX	xvii
LISTE DES FIGURES	xviii
LISTE DES SIGLES ET ABRÉVIATIONS	xxi
CHAPITRE 1 Introduction	1
1.1 Structure de la peau	1
1.1.1 Épiderme	1
1.1.2 Derme	3
1.2 Cancer de la peau	4
1.2.1 Carcinome	4
1.2.2 Mélanome	6
1.3 Problématique	9
1.4 Techniques de détection du cancer de la peau	9
1.4.1 Photographie haute définition des lésions suspectes	10
1.4.2 Dermoscopie	10
1.4.3 Microscopie confocale	10
1.4.4 Tomographie optique cohérente	14
1.4.5 Échographie haute fréquence	16
1.4.6 Spectroscopie d'impédance électrique	16
1.4.7 Tomographie d'impédance électrique	21
1.5 Objectifs de recherche	21
1.6 Méthodologie	22
1.6.1 Modélisation par éléments finis du comportement électrique de la peau	22

1.6.2	Développement d'algorithmes de reconstruction d'images	24
1.6.3	Adaptation du système au contexte dermatologique et réalisation de tests expérimentaux	26
1.6.4	Structure de la thèse	27
CHAPITRE 2 A 3-D Hybrid Finite Element Model to Characterize the Electrical Be-		
	havior of Cutaneous Tissues	28
2.1	Abstract	29
2.2	Introduction	29
2.3	Epithelial 3-D FEM Models	30
2.4	Formulation of Forward Problem	33
2.4.1	Complete Electrode Model	33
2.4.2	Three-Dimensional Medium	34
2.4.3	Two-Dimensional Conductive Layers	35
2.4.4	Two-Dimensional Dielectric Layers	35
2.4.5	Assembly of the Model	36
2.5	Methods	38
2.5.1	Cellular Modeling	38
2.5.2	Macroscopic Modeling	41
2.6	Results and Discussion	42
2.6.1	Electrical Properties of Normal Skin Layers	42
2.6.2	Electrical Properties of the Dysplastic Nevus, <i>In Situ</i> Melanoma, and Advanced Stage Melanoma	44
2.6.3	Current Distribution	46
2.7	Conclusion	49
CHAPITRE 3 An EIT Reconstruction Algorithm Adapted for Skin Cancer Imaging .		
3.1	Abstract	52
3.2	Introduction	52
3.3	Methods	53
3.3.1	Forward Problem	53
3.3.2	Image Reconstruction Algorithm	56
3.4	Results and Discussion	59
3.4.1	Image Reconstruction	59
3.4.2	Performance Criteria	65
3.5	Conclusion	68

CHAPITRE 4	Real-Time Management of Faulty Electrodes in Electrical Impedance Tomography	70
4.1	Abstract	71
4.2	Introduction	71
4.3	Principle of Voltage-Current Reciprocity	72
4.4	Accounting for Invalid Data in Image Reconstruction Algorithms	74
4.4.1	Methods for Selecting $\sigma_{n,k}^2$	76
4.5	Real-Time Detection of Faulty Electrodes	81
4.6	Results	84
4.6.1	Faulty Data Management in Reconstruction Algorithms	85
4.6.2	Automatic Faulty Electrode Detection Algorithm	90
4.7	Discussion and Conclusion	90
CHAPITRE 5	Optimizing an Electrical Impedance Tomography System for Skin Cancer Screening	93
5.1	Abstract	94
5.2	Introduction	94
5.3	Methods	95
5.3.1	EIT System for the Dermatology Context	95
5.3.2	Performance Criteria	97
5.3.3	Optimization of the Measurement Strategy	100
5.4	Results	104
5.4.1	Simulations for Different Measurement Strategies	104
5.4.2	Simulations for Electrode Spacings of 2 and 4 mm	107
5.4.3	Experimental Validation	108
5.5	Conclusion	110
CHAPITRE 6	Discussion générale	111
6.1	Retour sur les objectifs spécifiques	111
6.2	Retour sur l'objectif général	121
CHAPITRE 7	Conclusion	122
7.1	Recommendations	122
7.1.1	Impédance électrode-peau	122
7.1.2	Matrice d'électrodes	124
7.1.3	Sonde dermatologique	124
7.1.4	Images bifréquences	126

7.2 Perspectives d'avenir	126
RÉFÉRENCES	128

LISTE DES TABLEAUX

Table 2.1	Cellular Electrical Properties	39
Table 2.2	Geometrical Parameters	40
Table 2.3	Percentage of Total Current Flowing Through Each Layer of Skin Com- prising a Lesion	48
Table 3.1	Performance Criteria	67
Table 4.1	Results for the Automatic Detection Algorithm	91
Table 5.1	Sets of Electrode Pairs	103
Table 5.2	Performance Criteria for 2-mm Electrode Spacing	105
Table 5.3	Performance Criteria for Three Target Positions Using Measurement Strategy 5 γ with Electrode Spacings of 2 and 4 mm	108

LISTE DES FIGURES

Figure 1.1	Structure de la peau.	2
Figure 1.2	Couches de l'épiderme.	3
Figure 1.3	Carcinome basocellulaire.	5
Figure 1.4	Carcinome épidermoïde.	7
Figure 1.5	Mélanome.	8
Figure 1.6	Patient affecté par le syndrome du nevus dysplasique.	11
Figure 1.7	Dermoscope.	12
Figure 1.8	Principe de la microscopie confocale à balayage laser.	13
Figure 1.9	Principe de la tomographie optique cohérente.	15
Figure 1.10	Comportement électrique d'un tissu.	17
Figure 1.11	Sondes de mesure développées par le groupe de Huddinge.	19
Figure 1.12	Système de TIE développé à l'École Polytechnique de Montréal.	23
Figure 2.1	Simplified cell model.	32
Figure 2.2	Model of a dielectric layer.	37
Figure 2.3	Histological section of normal skin.	39
Figure 2.4	Conductivity and relative permittivity of normal skin layers.	43
Figure 2.5	Conductivity and relative permittivity of a dysplastic nevus, an <i>in situ</i> melanoma and an advanced stage melanoma in the longitudinal direction.	45
Figure 2.6	Transverse section of the skin model showing the modulus of the current density distribution flowing at 500 Hz and 1 MHz.	47
Figure 3.1	3-D FEM model of the skin.	54
Figure 3.2	3-D FEM model of a cell.	55
Figure 3.3	Singular values of Jacobian matrix \mathbf{H} for a configuration of 208 measurements.	58
Figure 3.4	3-D skin model showing the conductivity distribution of a conductive target centered at (12 500, 12 500, -650) μm	61
Figure 3.5	Transverse section of the skin model showing the conductivity distribution of a conductive spherical target using the MAP-SFP, TSVD, NOSER, and TSVD-MAP methods.	62
Figure 3.6	Transverse section of the skin model showing the conductivity distribution of a conductive spherical target using the MAP-SFP, TSVD, NOSER, and TSVD-MAP methods.	63

Figure 3.7	Images reconstructed with the TSVD-MAP method for a singular value threshold of 80 dB, 85 dB, 87 dB, and 90 dB.	64
Figure 3.8	Images reconstructed with the TSVD-MAP method for an NF of 2, 1, 0.5, and 0.1.	66
Figure 4.1	Measurement sequence used in our system.	73
Figure 4.2	Computing process of the quadratic reciprocity error vector.	77
Figure 4.3	Quadratic reciprocity error vector for four partially disconnected electrodes.	79
Figure 4.4	Exponential function $\exp(-\mathbf{e}_k^2/\tau)$ used to modify the diagonal elements $\mathbf{R}_n^{-1}(k, k)$	80
Figure 4.5	Illustration of the detection process when no electrode is disconnected.	82
Figure 4.6	Normalized total quadratic error in percentage.	83
Figure 4.7	Alternative acquisition protocols.	86
Figure 4.8	Time difference images reconstructed from data acquired on a resistor mesh phantom with faulty electrodes.	88
Figure 4.9	Time difference images reconstructed from data acquired on a healthy male subject between full inspiration and expiration.	89
Figure 5.1	EIT system for skin cancer screening.	96
Figure 5.2	Electrode matrix comprising 88 gold-plated spike-like electrodes among which 4×4 are used for data acquisition.	98
Figure 5.3	Top view of the microinvasive electrode matrix illustrating electrodes that may form a pair with electrode 7.	102
Figure 5.4	Difference images reconstructed between a malignant melanoma and a dysplastic nevus for data acquired with the following measurement strategies: (a) 1α , (b) 5γ , and (c) 6γ	107
Figure 5.5	Conductivity images of a glass marble reconstructed from data acquired with a 4-mm electrode spacing.	109
Figure 6.1	Système de TIE adapté au contexte dermatologique qui comprend une sonde que le clinicien peut appliquer sur la lésion.	114
Figure 6.2	Sonde comprenant une matrice d'électrodes semi-invasives qui est interchangeable d'un patient à l'autre.	115
Figure 6.3	Circuits imprimés permettant à la sonde de s'interfacer au MEA.	117
Figure 6.4	Montage expérimental pour les acquisitions sur un fantôme de gélatine.	118
Figure 6.5	Images <i>in vitro</i> de la distribution de conductivité illustrant une bille en verre dans un fantôme de gélatine.	119

Figure 6.6	Coupes transverses d'une image 3D de la distribution de conductivité a) d'une cicatrice profonde, b) d'une cicatrice superficielle et c) de l'artère radiale.	120
Figure 7.1	Signal de tension mesuré sur la peau.	123
Figure 7.2	Avant-bras d'un sujet sur lequel des acquisitions ont été effectuées. . .	125

LISTE DES SIGLES ET ABRÉVIATIONS

2D	Bidimensionnel
3D	Tridimensionnel
α	Première variation mineure d'une stratégie de mesure
β	Deuxième variation mineure d'une stratégie de mesure
γ	Troisième variation mineure d'une stratégie de mesure
$\mathbf{\Gamma}$	Matrice de covariance
Γ_1	Union des frontières Γ situées sous les électrodes
Γ_2	Union des frontières Γ n'étant pas situées sous les électrodes
Γ_g	Frontière Γ correspondant à l'électrode de masse
ϵ^2	Erreur quadratique
ϵ_0	Permittivité relative de l'espace libre
ϵ_{r_j}	Permittivité relative du j^{e} élément triangulaire
λ	Paramètre de régularisation
μ	Vecteur des moyennes
μm	Micromètre
μm^2	Micromètre carré
σ	Vecteur de distribution de conductivité
$\hat{\sigma}$	Tenseur des coefficients de conductivité
σ_0	Vecteur de distribution de conductivité de référence
$\hat{\sigma}_{ii}$	Vecteur de la conductivité complexe dans la direction i
σ_j	Conductivité du j^{e} élément triangulaire
σ_n^2	Variance du bruit
$\sigma_{n,k}^2$	Variance du bruit de la mesure k
σ_R	Vecteur de distribution de conductivité de référence
τ	Constante sans unité dont la valeur a été fixée expérimentalement à 2.5×10^{-7}
ϕ	Potentiel électrique
ψ_i	Fonction de base
Ω	Domaine de définition du problème
a	Ensemble incluant toutes les combinaisons de paires d'électrodes adjacentes
A	Ampère
A	Asymétrie

A	Ensemble incluant toutes les combinaisons de paires d'électrodes
ADN	Acide désoxyribonucléique
AffectMeas	Matrice qui associe les mesures à chaque électrode
AGC	<i>Automatic Gain Control</i>
B	Bordure
B	Matrice pseudo-inverse de H
\mathbf{B}	Matrice pseudo-inverse de \mathbf{H}
c	Ensemble des paires d'électrodes adjacentes formant une horizontale, une verticale ainsi qu'une diagonale positive ou négative
C	Couleur
C	Ensemble des paires d'électrodes formant une horizontale, une verticale ainsi qu'une diagonale positive ou négative
C_i	Capacité du i^{e} sous-circuit
C_m	Capacité de la membrane cellulaire
CHUM	Centre hospitalier de l'Université de Montréal
cm	Centimètre
CRSNG	Conseil de recherches en sciences naturelles et en génie du Canada
D	Diamètre
D	Distinguabilité
d+	Ensemble des paires d'électrodes adjacentes formant une diagonale positive
D+	Ensemble des paires d'électrodes formant une diagonale positive
d-	Ensemble des paires d'électrodes adjacentes formant une diagonale négative
D-	Ensemble des paires d'électrodes formant une diagonale négative
dB	Décibel
DR	<i>Dynamic Range</i>
\mathbf{e}^2	Vecteur de l'erreur de réciprocité quadratique
\mathbf{e}_k^2	Erreur de réciprocité quadratique pour la mesure k
e_l	l^{e} électrode
$E(x)$	Espérance mathématique de x
EEG	Électroencéphalographie
EIT	<i>Electrical Impedance Tomography</i>
F	Matrice effectuant un filtrage spatial
$f(\mathbf{x})$	Fonction de densité de probabilité de \mathbf{x}
$f(\mathbf{x} \mathbf{z})$	Fonction de densité de probabilité de \mathbf{x} étant donné \mathbf{z}

$f(\mathbf{z})$	Fonction de densité de probabilité de \mathbf{z}
FEM	<i>Finite Element Method</i>
FQRNT	Fonds de recherche du Québec - Nature et technologies
$g_{1/4}$	Centre de gravité de l'image $\hat{\mathbf{x}}_{1/4}$
g_t	Centre de gravité de l'inclusion
h	Ensemble des paires d'électrodes adjacentes formant une horizontale
H	Ensemble des paires d'électrodes formant une horizontale
H	Matrice exprimant la relation linéaire entre les tensions mesurées et la conductivité
\mathbf{H}	Matrice exprimant la relation linéaire entre les tensions mesurées et la conductivité
\mathcal{H}	Sous-espace de dimension finie de $H^1(\Omega)$
$H^1(\Omega)$	Espace de Hilbert
\mathbf{H}_k	Matrice exprimant la relation linéaire entre les tensions mesurées et la conductivité où les k valeurs singulières supérieures à un seuil sont préservées
Hz	Hertz
I	Vecteur des courants
\mathbf{I}	Vecteur des courants
I_l	Courant circulant à la surface de la l^e électrode
I_L	Vecteur des courants à chaque électrode de surface
IEEE	<i>Institute of Electrical and Electronics Engineers</i>
k Ω	Kilohm
kg	Kilogramme
kHz	Kilohertz
l	Numéro de l'électrode
L	Nombre d'électrodes
LM	Levenberg-Marquardt
m	Mètre
m	Nombre de mesures indépendantes
M	Ensemble des paires d'électrodes pour mesurer la tension
m ²	Mètre carré
MAP	Maximum <i>a posteriori</i>
MAP-SFP	<i>MAP with Spatial Filter Prior</i>
MCBL	Microscopie confocale à balayage laser
MEA	Module d'électrodes actives

MHz	Mégahertz
mm	Millimètre
mm ²	Millimètre carré
mm ³	Millimètre cube
MSD	Module de synthèse et de démodulation
n	Nombre de degrés de liberté
n	Nombre de conductivités
\mathbf{n}	Vecteur de bruit
\hat{n}	Vecteur normal à la frontière
$\hat{\mathbf{n}}$	Vecteur normal à la frontière
N	Nombre d'électrodes
N	Nombre d'éléments triangulaires incluant le i^{e} noeud
$N(\mathbf{0}, \mathbf{R}_n)$	Distribution gaussienne de moyenne nulle et de covariance \mathbf{R}_n
$N(\mathbf{0}, \mathbf{R}_x)$	Distribution gaussienne de moyenne nulle et de covariance \mathbf{R}_x
NF	<i>Noise Figure</i>
NM	<i>Number of Measurements</i>
NOSER	<i>Newton's One-Step Error Reconstructor</i>
PC	<i>Personal Computer</i>
PE	<i>Position Error</i>
PhD	<i>Philosophiæ Doctor</i>
R_e	Résistance du liquide extracellulaire
R_i	Résistance du liquide intracellulaire
R_i	Résistance du i^{e} sous-circuit
R_m	Résistance de la membrane cellulaire
\mathbf{R}_n	Matrice de covariance du vecteur \mathbf{n}
\mathbf{R}_x	Matrice de covariance du vecteur \mathbf{x}
RES	<i>Resolution</i>
RNG	<i>Ringling</i>
ROC	<i>Receiver Operating Characteristic</i>
ROI	<i>Region of Interest</i>
RSB	Rapport signal sur bruit
S	Ensemble des paires d'électrodes utilisées pour appliquer le courant
S	Siemens
S	Sphère
S	Surface du milieu
SNR	<i>Signal to Noise Ratio</i>

SNR_{in}	<i>SNR at the Input of the System</i>
SNR_{out}	<i>SNR at the Output of the System</i>
t	Épaisseur de la couche
T_k	Seuil des k valeurs singulières préservées
TIE	Tomographie d'impédance électrique
TOC	Tomographie optique cohérente
TQE	<i>Total Quadratic Error</i>
TQEn	<i>Normalized Total Quadratic Error</i>
TSVD	<i>Truncated Singular Value Decomposition</i>
TSVD-MAP	<i>TSVD Combined with MAP</i>
USB	<i>Universal Serial Bus</i>
UV	Ultraviolet
v	Ensemble des paires d'électrodes adjacentes formant une verticale
V	Ensemble des paires d'électrodes formant une verticale
V	Volt
V	Vecteur des tensions
V	Volume du milieu
\mathbf{V}	Vecteur des tensions
V_0	Volume du milieu
\mathbf{V}_0	Vecteur des tensions de référence
$V_{1/4}$	Volume de l'image binaire
$V_{1/4_e}$	Volume d'un élément de l'image binaire
V_e	Volume d'un élément
V_l	Tension mesurée à la surface de la l^{e} électrode
V_L	Vecteur des tensions à chaque électrode de surface
\mathbf{V}_R	Vecteur des tensions réciproques
$\text{Var}(x)$	Variance mathématique de x
w	Fonction test
\mathbf{x}	Vecteur des variations de conductivité
$\hat{\mathbf{x}}$	Vecteur des variations de conductivité
$\hat{\mathbf{x}}_{1/4}$	Vecteur binaire où les valeurs unitaires correspondent aux éléments de $\hat{\mathbf{x}}$ dont la conductivité est supérieure au quart du maximum de $\hat{\mathbf{x}}$
$\hat{\mathbf{x}}_{1/4_e}$	Valeur de l'élément e du vecteur $\hat{\mathbf{x}}_{1/4}$
$\hat{\mathbf{x}}_e$	Variations de conductivité d'un élément
$\hat{\mathbf{x}}_{\text{MAP}}$	Estimé du vecteur des variations de conductivité par la méthode MAP
$\hat{\mathbf{x}}_r$	Vecteur de distribution de conductivité dans la région d'intérêt

Y	Matrice d'admittance
\mathbf{Y}	Matrice d'admittance
Y_c	Matrice d'admittance d'un sous-circuit
Y_{cG}	Matrice d'admittance d'un sous-circuit exprimée dans le référentiel global
Y_m	Matrice d'admittance tridimensionnelle du milieu fonction de $\hat{\sigma}$
Y_{mG}	Matrice d'admittance tridimensionnelle exprimée dans le référentiel global
Y_s	Matrice d'admittance bidimensionnelle fonction de $\hat{\sigma}$
Y_{sG}	Matrice d'admittance bidimensionnelle exprimée dans le référentiel global
\mathbf{z}	Vecteur des tensions mesurées
Z_l	Impédance de contact de la l^e électrode

CHAPITRE 1

Introduction

1.1 Structure de la peau

La peau est l'un des plus importants organes du corps en termes de superficie et de poids. Chez l'adulte, elle peut atteindre une surface de 2 m² et un poids de 4 kg. Son épaisseur varie de moins de 1 mm sur les paupières à un peu plus de 4 mm dans le dos. La peau est constituée de deux couches principales : l'épiderme et le derme (figure 1.1).

1.1.1 Épiderme

L'épiderme est la partie externe de la peau et comprend habituellement quatre couches (figure 1.2) : la couche cornée (*stratum corneum*), la couche granuleuse (*stratum granulosum*), la couche des cellules à épines (*stratum spinosum*) et la couche basale (*stratum basale*). La paume des mains et la plante des pieds comprennent une cinquième couche épidermique, le *stratum lucidum*, située entre le *stratum corneum* et le *stratum granulosum*. Quatre types de cellules distinctes composent ces couches : les kératinocytes, les mélanocytes, les cellules de Langerhans et les cellules de Merkel. Les kératinocytes représentent environ 90 % des cellules de l'épiderme et produisent la kératine, une protéine permettant de protéger et d'imperméabiliser la peau. Ces cellules sont synthétisées par mitose au niveau du *stratum basale* repoussant ainsi les kératinocytes plus matures vers le *stratum spinosum* puis vers le *stratum granulosum* où ils finissent par mourir. Le *stratum corneum* est entièrement formé de cellules kératinisées mortes qui protègent la peau des agressions extérieures.

Les mélanocytes, moins nombreux, constituent le quart des cellules du *stratum basale*. Ces cellules dendritiques permettent de produire la mélanine, un pigment dont la couleur varie du jaune au brun-noir et qui détermine la couleur de la peau. Comme les pigments de mélanine protègent les cellules des rayons ultraviolets (UV), les individus ayant une peau moins pigmentée présentent un risque accru d'insolation et de cancers cutanés. Une exposition au soleil stimule la synthèse des pigments de mélanine qui sont transférés via les dendrites des mélanocytes aux kératinocytes où ils forment un bouclier protégeant l'acide désoxyribonucléique (ADN) des rayons UV.

L'épiderme comprend également les cellules de Langerhans qui sont associées au système immunitaire. Elles se retrouvent principalement dans le *stratum spinosum* et en moins grand nombre dans le *stratum granulosum*. Finalement, l'épiderme comporte quelques cellules de

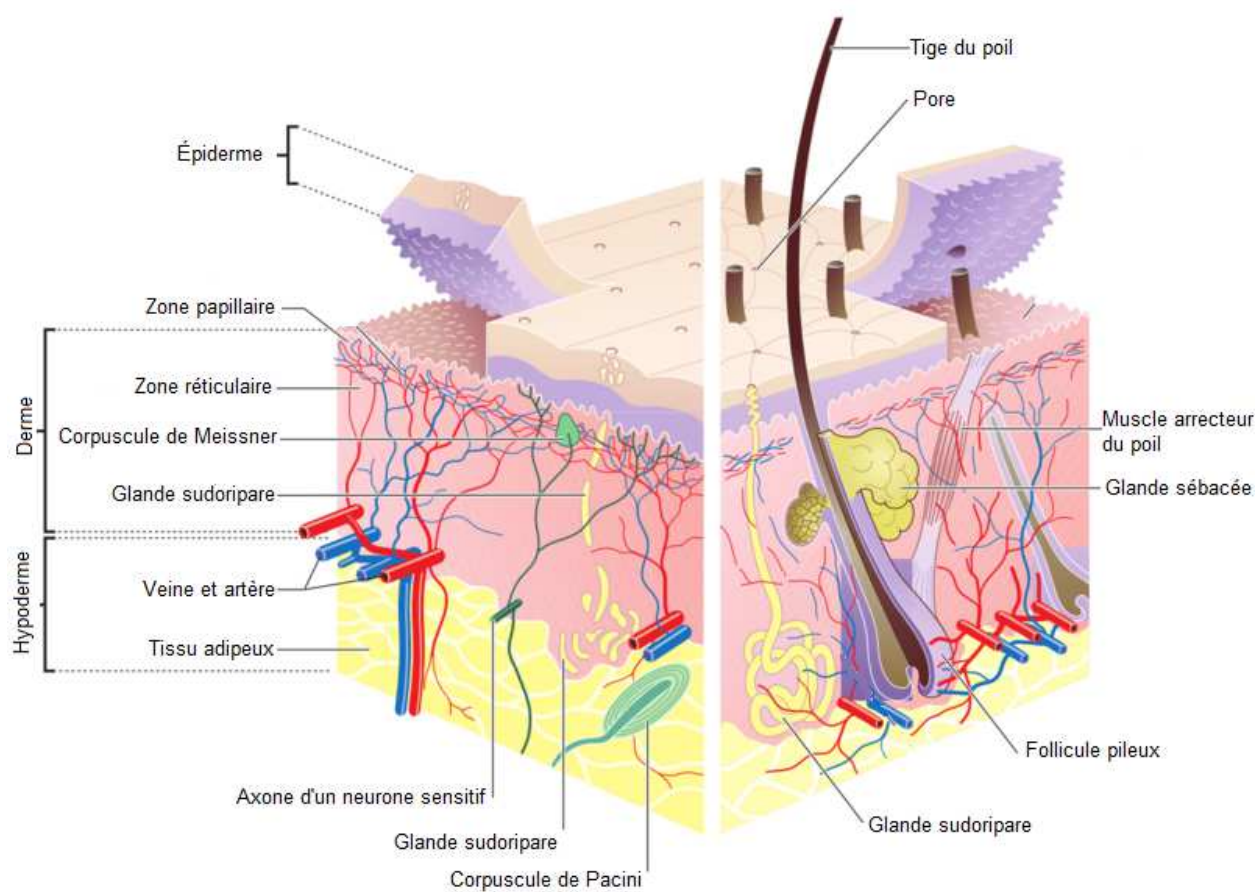


Figure 1.1 Structure de la peau (Madhero88 2006, Image avec le droit de copier, distribuer, transmettre et adapter).

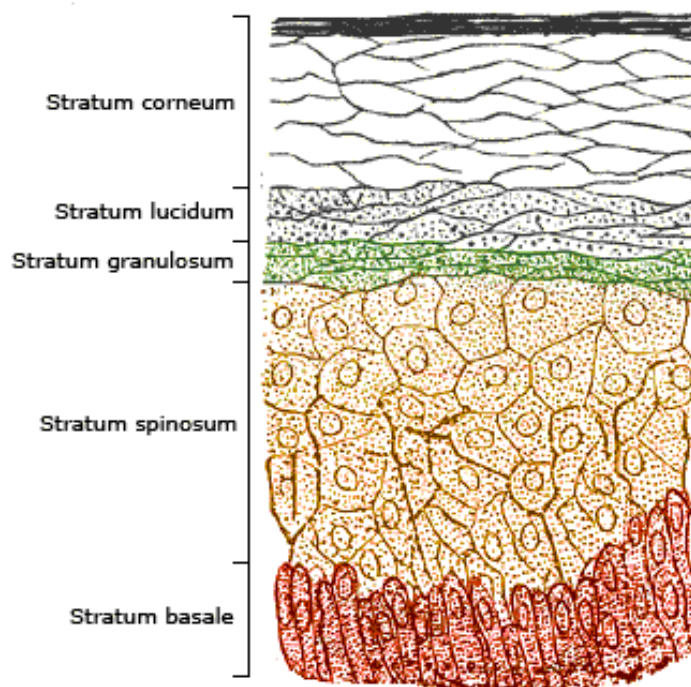


Figure 1.2 Couches de l'épiderme (Gray 1918, Image libre de droit).

Merkel jouant le rôle de récepteurs sensoriels du toucher. Ces cellules sont liées à des terminaisons nerveuses sensibles et se situent à la jonction de la couche basale et du derme.

1.1.2 Derme

Le derme, situé sous l'épiderme, est un tissu conjonctif essentiellement formé de collagène et de fibres élastiques soutenues par une matrice gélatineuse de glycoprotéines. Tel qu'illustré à la figure 1.1, le derme est divisé en deux régions : la zone papillaire et la zone réticulaire. La zone papillaire, correspondant à la partie supérieure du derme, est constituée d'un tissu conjonctif lâche dont les fibres collagènes et élastiques sont plutôt orientées perpendiculairement à la surface de la peau. Cette zone très irrégulière donne à la surface du derme un relief bosselé. La zone réticulaire représente 80 % du derme et est composée d'un tissu conjonctif dense comprenant des fibres collagènes et élastiques orientées parallèlement à la surface de la peau.

On retrouve également dans le derme de nombreuses terminaisons nerveuses et une population cellulaire constituée principalement de fibroblastes et de cellules associées au système immunitaire. La vascularisation du derme est importante car elle alimente également l'épiderme en nutriments par diffusion. Les vaisseaux sanguins sont organisés en deux réseaux :

les plexus vasculaires superficiel et profond. Sous le derme se retrouve l'hypoderme, un tissu adipeux reliant la peau aux organes sous-jacents.

1.2 Cancer de la peau

Au cours des trente dernières années, l'augmentation du taux d'incidence du cancer de la peau a été la plus importante parmi tous les cancers au sein de la population caucasienne (Giblin et Thomas, 2007). Plusieurs facteurs sont responsables de la physiopathologie du cancer de la peau, comme la génétique ou la couleur de la peau, cependant la grande majorité des tumeurs résultent d'une exposition excessive aux rayons UV. Parmi les nombreux cancers de la peau, les plus fréquents sont : le carcinome basocellulaire, le carcinome épidermoïde et le mélanome.

1.2.1 Carcinome

Le carcinome est le type de cancer de la peau le plus commun et se développe souvent durant plusieurs années avant de devenir métastatique. Le carcinome représente le tiers de tous les cancers aux États-Unis (McKee *et al.*, 2005). Lors de sa croissance, il peut détruire les tissus et le cartilage environnant pouvant à l'occasion défigurer de façon importante. Il existe deux principaux types de carcinome : le carcinome basocellulaire et le carcinome épidermoïde.

Le carcinome basocellulaire est une néoplasie des cellules kératinocytes du *stratum basale* et apparaît habituellement au niveau de la peau la plus exposée au soleil, tels le visage et le cou. Le carcinome basocellulaire peut être classé en plusieurs sous-types dont les trois principaux sont le carcinome basocellulaire nodulaire, superficiel et morphéiforme.

1) Le carcinome basocellulaire nodulaire se manifeste comme un nodule perlé qui peut atteindre jusqu'à 2 cm de diamètre et peut donc être confondu avec un kyste. Lorsque la tumeur croît, un ulcère peut se développer au centre (figure 1.3(a)).

2) Le carcinome basocellulaire superficiel se retrouve le plus souvent au niveau du torse ou du visage. Ce type de lésion a la forme d'une plaque écailleuse rouge. De plus, une bordure translucide surélevée est souvent observée autour de la tumeur (figure 1.3(b)). Lorsque les plaques sont multiples, ce type de lésion peut être confondu avec du psoriasis qui est une maladie bénigne de la peau.

3) Le carcinome basocellulaire morphéiforme se développe comme une cicatrice de tissus fibreux sur des régions de la peau n'ayant jamais subi de blessure. Ce type de tumeur est particulièrement difficile à traiter car l'étendue de la tumeur est souvent beaucoup plus grande que soupçonnée cliniquement. Son taux de récurrence est donc élevé.

Le carcinome épidermoïde se développe habituellement sous forme rugueuse en présentant



(a)



(b)

Figure 1.3 Carcinome basocellulaire a) nodulaire et b) superficiel (©Victor Kokta 2012, Reproduit avec permission).

des croûtes ou des ulcères (figure 1.4(a)). Ce cancer se développe à partir des kératinocytes du *stratum spinosum* et est susceptible de former des métastases lorsque diagnostiqué à un stade avancé (figure 1.4(b)). Il prend habituellement naissance au niveau d'une kératose actinique (lésion bénigne qui se forme sur une peau endommagée par le soleil) déjà existante. Le carcinome épidermoïde est quelquefois cliniquement confondu avec une kératose actinique ou encore un kératoacanthome qui est une lésion bénigne en forme de dôme.

1.2.2 Mélanome

Le mélanome est une néoplasie des mélanocytes qui est de loin le cancer de la peau le plus agressif et le plus mortel. Au Canada, le mélanome se classe au deuxième rang des cancers les plus fréquents chez les jeunes adultes âgés de 18 à 44 ans (Canadian Cancer Society, 2007). De plus, aux États-Unis, plus de 47 000 nouveaux cas de mélanome sont diagnostiqués à chaque année. Bien que la majorité des mélanomes surgissent spontanément, certains peuvent apparaître à partir d'une lésion existante. Un mélanome croît relativement rapidement et se manifeste comme une tumeur plate lorsque la croissance est radiale (*in situ*). La présence d'un nodule indique une croissance verticale dans le derme qui est habituellement associée à un mauvais pronostic. Une invasion des cellules cancéreuses dans le derme témoigne d'une maladie plus invasive avec atteinte potentielle des vaisseaux sanguins et lymphatiques. Les signes cliniques permettant de suspecter un mélanome sont définis par le système ABCD dont les quatre lettres correspondent à une Asymétrie de la lésion, une irrégularité de la Bordure, une variabilité de la Couleur (brun, noir, rouge et bleu) et un Diamètre de la tumeur excédant 6 mm. Les mélanomes sont regroupés en plusieurs sous-types dont les quatre principaux sont le mélanome superficiel extensif, nodulaire, lentigo et acral.

1) Le mélanome superficiel extensif représente 70 % des cas et se retrouve fréquemment au niveau du dos chez les hommes et au niveau des jambes chez les femmes (figure 1.5(a)). Ce type de lésion forme initialement une plaque de couleur variable qui peut rapidement évoluer en un nodule (souvent bleu-noir) de mélanome invasif. Comme certaines lésions dysplasiques peuvent présenter des signes cliniques similaires au mélanome superficiel extensif, ces deux types de lésion peuvent être confondus.

2) Le mélanome nodulaire correspond à approximativement 15 % des mélanomes. Il se développe uniquement de façon verticale et présente un mauvais pronostic car il est souvent détecté à un stade avancé (figure 1.5(b)). Il est souvent incorrectement diagnostiqué comme une lésion vasculaire.

3) Le mélanome à lentigo malin est un type rare de mélanome correspondant à environ 4 % des cas. Il se développe habituellement chez les personnes âgées et se caractérise par une tache brune étendue qui peut atteindre plusieurs centimètres de diamètre et qui est souvent



(a)



(b)

Figure 1.4 Carcinome épidermoïde a) superficiel et b) envahissant (©Victor Kokta 2012, Reproduit avec permission).

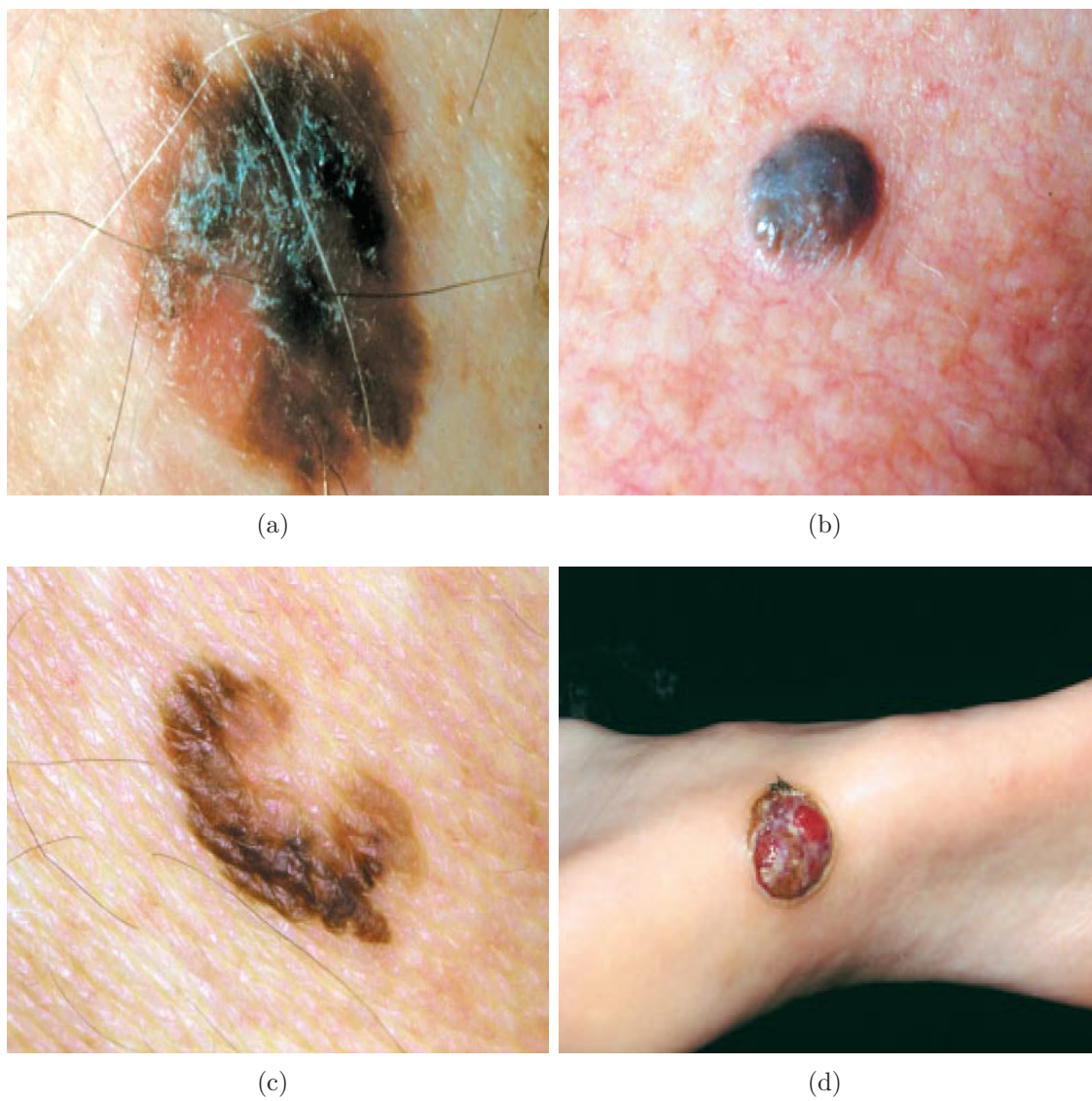


Figure 1.5 Mélanome a) superficiel extensif, b) nodulaire, c) lentigo et d) acral (Tsao *et al.* 2004, ©Massachusetts Medical Society 2004, Reproduit avec permission).

située au niveau du visage (figure 1.5(c)). Ce type de néoplasie mélanocitaire croît de façon radiale pendant plusieurs années avant d’envahir le derme. Le mélanome à lentigo malin peut être confondu avec des lésions à lentigo bénignes.

4) Le mélanome acral est particulièrement commun chez les individus dont la peau est noire ou pigmentée. Il se développe habituellement au niveau des ongles, de la paume des mains ou de la plante des pieds (figure 1.5(d)). Ce type de tumeur est souvent associé à un mauvais pronostic dans la mesure où les lésions ont souvent envahi le derme au moment du diagnostic.

1.3 Problématique

Le diagnostic précoce du cancer de la peau s’avère important pour minimiser les risques d’évolution en cancer métastatique (Brochez *et al.*, 2001). Ce diagnostic s’effectue habituellement par une inspection visuelle suivie d’une biopsie si la lésion est jugée suspecte. L’inspection visuelle est cependant subjective et dépend largement de l’expérience et de la formation du médecin. Des études récentes indiquent qu’un médecin peut en général identifier un cancer de la peau avec une sensibilité de 75 % et une spécificité de 87 % (Glickman *et al.*, 2003). Ainsi, 25 % des lésions malignes ne sont pas détectées à un stade suffisamment précoce diminuant ainsi grandement le pronostic du patient. De plus, 13 % des lésions biopsiées s’avèrent non cancéreuses, augmentant les risques d’infection tout en causant un stress inutile au patient dans l’attente des résultats. La variabilité de présentation clinique des lésions cutanées cancéreuses peut rendre leur diagnostic clinique particulièrement difficile. Certaines tumeurs malignes sont cliniquement confondues avec des lésions bénignes précurseurs ou macroscopiquement similaires (Fitzpatrick *et al.*, 2001 ; McKee *et al.*, 2005). D’autres cancers sont amélanotiques ou hypopigmentés, les rendant extrêmement difficiles à détecter. Il existe également des cancers cutanés, comme le mélanome nodulaire ou encore le carcinome basocellulaire morphéiforme, qui peuvent présenter une invasion importante dans le derme beaucoup plus vaste que l’inspection clinique ne le laisse présager.

1.4 Techniques de détection du cancer de la peau

Étant donné l’ampleur du problème, plusieurs techniques ont été proposées pour assister les médecins dans le diagnostic précoce du cancer de la peau (Marghoob *et al.*, 2003 ; Betta *et al.*, 2006 ; Mogensen et Jemec, 2007). La dermatologie est l’une des dernières spécialités médicales à avoir adopté l’instrumentation biomédicale et constitue une application clinique en forte émergence (Andreassi et Andreassi, 2007). Les prochaines sous-sections présentent les principales techniques développées pour la détection des lésions cutanées malignes.

1.4.1 Photographie haute définition des lésions suspectes

La photographie (Marghoob *et al.*, 2003) est utilisée en clinique privée ou en centre spécialisé pour faire le suivi de l'évolution des lésions suspectes chez les sujets à haut risque de développer un cancer de la peau. Des photos haute définition locales ou pancorporelles sont acquises et comparées à celles prises lors d'une visite antérieure. Les lésions ayant évolué de façon suspecte peuvent alors être identifiées et biopsiées.

Malgré le fait que cette approche soit bénéfique pour les individus ayant plusieurs lésions suspectes (syndrome du nevus dysplasique (figure 1.6) ou une histoire familiale de mélanome) seulement 12 % des dermatologues l'utilisent aux États-Unis (Menzies, 2006). Ce faible pourcentage s'explique par le fait que les frais de photos haute définition doivent souvent être assumés par les patients (Oliveria *et al.*, 2003).

1.4.2 Dermoscopie

La dermoscopie (Mogensen et Jemec, 2007) est une technique non invasive qui permet de visualiser les lésions pigmentées de l'épiderme. Le dermoscope (figure 1.7) est muni d'une source lumineuse et d'une lentille grossissante (habituellement 10 à 100 fois). Son utilisation requiert l'application d'un liquide tel de l'huile ou de l'alcool sur la lésion d'intérêt pour réduire la réfraction, la réflexion et la diffraction de la lumière. Les propriétés optiques des couches superficielles de la peau peuvent alors être inspectées.

Même si des études ont démontré que la dermoscopie augmente la sensibilité diagnostique des lésions pigmentées malignes, seulement 23 % des dermatologues l'utilisent aux États-Unis (Menzies, 2006). Des raisons logistiques reliées à la formation des cliniciens et au temps d'utilisation sont les principales raisons invoquées par les médecins pour justifier sa faible utilisation (Oliveria *et al.*, 2003).

1.4.3 Microscopie confocale

La microscopie confocale à balayage laser (MCBL) est une technique d'imagerie qui permet d'obtenir des images tridimensionnelles (3D) de l'épiderme avec une résolution approchant celle du microscope conventionnel. La MCBL offre des résolutions axiale et latérale d'environ 2 et 1 μm respectivement (Marghoob *et al.*, 2003). La source laser émet, via un diaphragme, un faisceau qui est dirigé sur un miroir semi-réfléchissant et converge, grâce à une lentille, sur un point spécifique de la peau (figure 1.8). La lumière réfléchiée en ce point de la peau est ensuite transmise, via le miroir et un diaphragme, au détecteur qui en mesure l'intensité. Pour obtenir une image, la région d'intérêt de la peau doit être balayée en x et en y par le faisceau lumineux. De plus, en déplaçant l'objectif selon l'axe des z , il est possible



Figure 1.6 Patient affecté par le syndrome du nevus dysplasique (Naeyaert et Brochez 2003, ©Massachusetts Medical Society 2003, Reproduit avec permission).



Figure 1.7 Dermoscope (Northerncedar 2011, Image libre de droit).

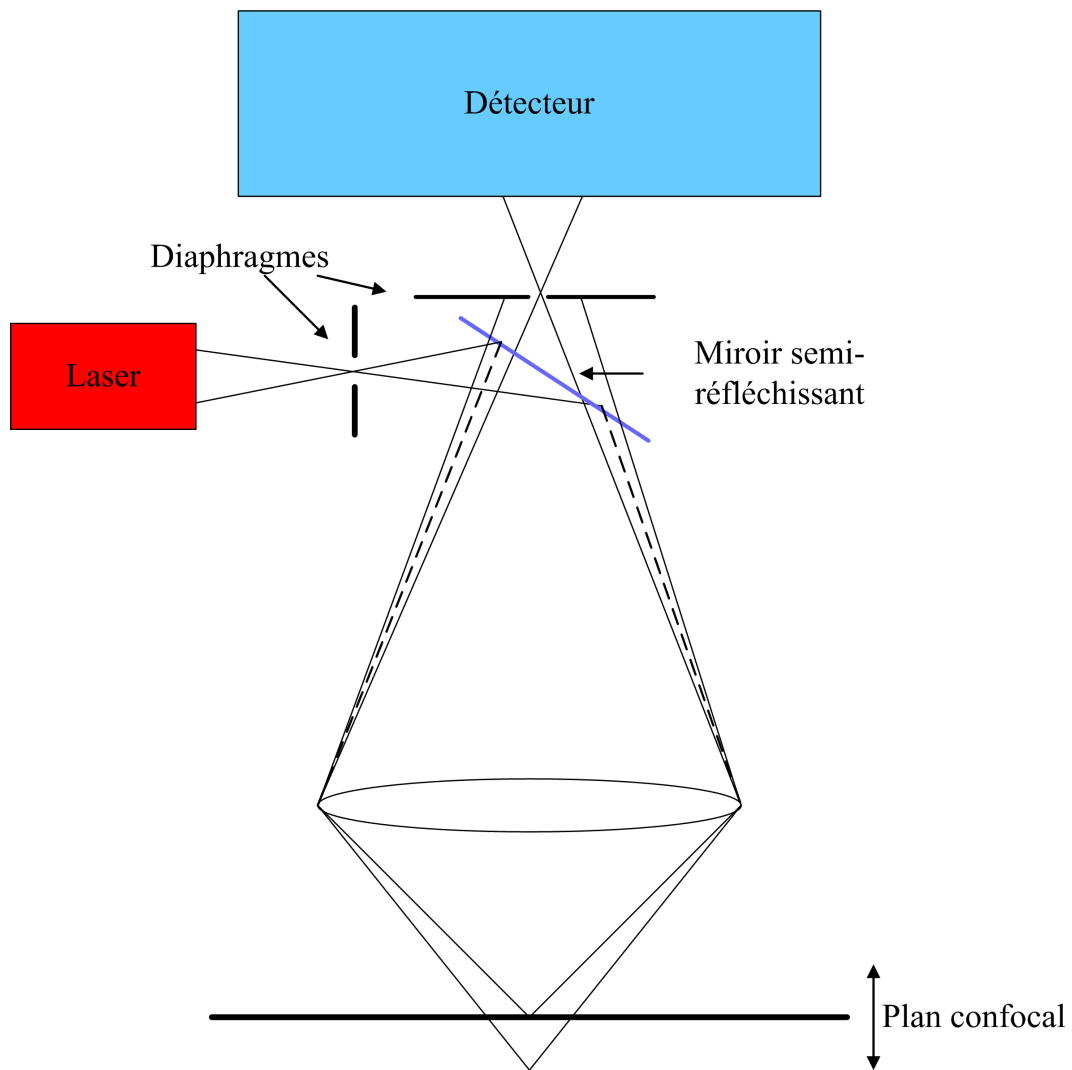


Figure 1.8 Principe de la microscopie confocale à balayage laser.

de produire une série de plans représentant une image 3D. La profondeur maximale pouvant être imagée est d'environ 300 μm .

La MCBL est un très bon outil de recherche dont le principal avantage est sa capacité à imager en haute résolution les structures cellulaires des couches superficielles de l'épiderme. Elle peut fournir beaucoup d'information sur les caractéristiques d'une lésion (Mogensen et Jemec, 2007). La MCBL demeure cependant une technique complexe et très coûteuse pour des applications cliniques de routine (Andreassi et Andreassi, 2007). Il est à noter cependant, que les domaines de la dermocosmétologie et la dermatopharmacologie, qui possèdent des ressources financières importantes, pourraient bénéficier d'une telle technologie.

1.4.4 Tomographie optique cohérente

La tomographie optique cohérente (TOC) est une technique sophistiquée qui a été proposée pour diagnostiquer le cancer de la peau (Steiner *et al.*, 2003). Elle permet de générer des images en coupe des tissus cutanés en mesurant leurs réflexions optiques. La TOC utilise des techniques d'interférométrie pour obtenir de bonnes résolutions axiale et latérale qui se situent respectivement aux alentours de 5 et 10 μm (Marghoob *et al.*, 2003; Steiner *et al.*, 2003). La profondeur maximale pouvant être imagée est d'environ 1 mm. Les images sont formées en mesurant la profondeur de pénétration et l'intensité de la lumière réfléchie par le tissu. Un système de TOC est constitué d'une source lumineuse à faible cohérence dont le faisceau lumineux est divisé en deux : une partie parvient au tissu où l'énergie est partiellement absorbée et partiellement réfléchie tandis que l'autre partie est réfléchie par un miroir et constitue un signal de référence. Les deux faisceaux interfèrent et la résultante entre dans un photodétecteur qui produit un signal électrique proportionnel à l'intensité lumineuse reçue (Marghoob *et al.*, 2003). Un signal d'interférence ne se produit que lorsque la distance du parcours du faisceau de référence correspond à la longueur du parcours à travers le tissu, à une longueur de cohérence près. Cette dernière est donc le paramètre qui détermine la résolution axiale de l'imagerie par TOC. Le miroir est déplacé mécaniquement afin de sonder le tissu en profondeur. Un balayage mécanique latéral peut aussi être effectué pour obtenir une image bidimensionnelle (2D) (figure 1.9).

La TOC est un outil intéressant pour la recherche clinique sur les lésions pigmentées et le mélanome. Cependant, étant donné sa complexité, son coût élevé et le temps requis pour effectuer un examen clinique, cette technologie n'est pas applicable pour les examens dermatologiques de routine (Andreassi et Andreassi, 2007).

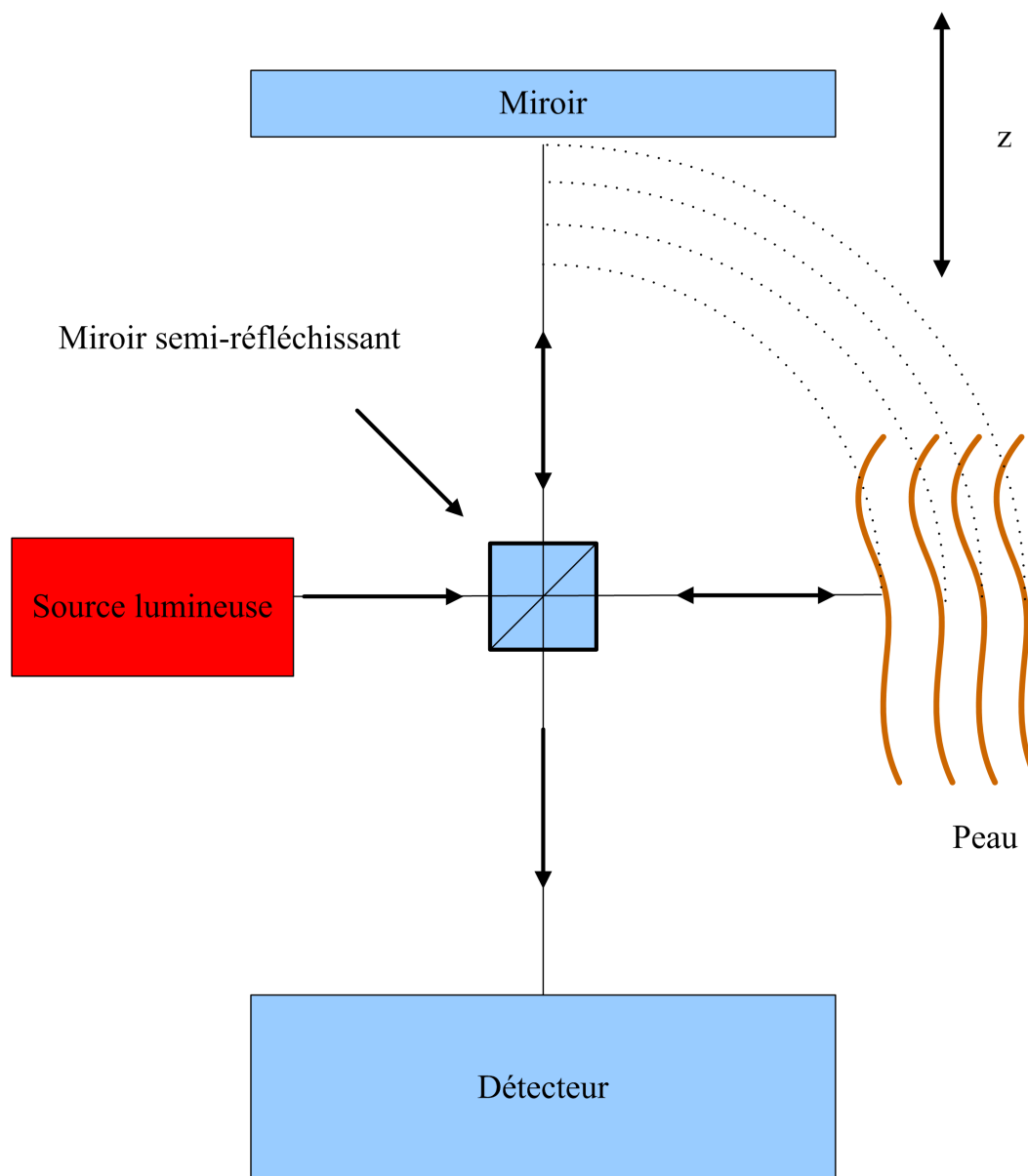


Figure 1.9 Principe de la tomographie optique cohérente.

1.4.5 Échographie haute fréquence

L'imagerie par ultrasons haute fréquence est une technique biomédicale permettant de visualiser les structures internes des tissus en mesurant leurs réflexions acoustiques. Pour obtenir ces images, une sonde dotée d'un transducteur ultrasonore est placée sur la région d'intérêt qui est préalablement enduite d'un gel permettant la propagation des ultrasons entre la sonde et la peau. Le transducteur émet des ondes ultrasonores qui sont transmises à la peau et réfléchies aux interfaces des tissus dont l'impédance acoustique est différente. Ces échos sont captés par la sonde et leur analyse permet d'identifier la position et la densité des tissus rencontrés. L'intensité des signaux captés par la sonde en fonction de la profondeur peut être représentée sous la forme d'images de brillance (mode B). Ainsi, plus un pixel est brillant, plus l'amplitude de l'écho est grande et plus la réflexion acoustique est importante (Marghoob *et al.*, 2003).

Comme la fréquence des ultrasons détermine la profondeur des structures pouvant être imagées, la visualisation des lésions mélanocytaires requiert habituellement des fréquences allant de 20 à 50 MHz. À ces fréquences, les résolutions axiale et latérale sont respectivement de l'ordre de 80 et 200 μm (Marghoob *et al.*, 2003). Le mélanome et les lésions bénignes apparaissent sur les images échographiques comme des lésions hypoéchogènes et ne peuvent donc pas être distingués (Andreassi et Andreassi, 2007). Les ultrasons haute fréquence peuvent cependant être utilisés pour des évaluations préopératoires de l'épaisseur et de l'étendue de lésions cutanées cancéreuses (Mogensen et Jemec, 2007).

1.4.6 Spectroscopie d'impédance électrique

La spectroscopie d'impédance électrique repose sur le principe que la conductivité des tissus biologiques varie de façon spécifique en fonction de la fréquence. Le comportement électrique d'un tissu peut s'expliquer à l'aide d'un modèle électrique simple représentant la cellule (Webster, 1990). Tel qu'illustré à la figure 1.10(a), la membrane cellulaire formée de phospholipides et de protéines peut être représentée par une capacité C_m en parallèle avec une résistance R_m . Les liquides intracellulaire et extracellulaire peuvent respectivement être modélisés par les résistances R_i et R_e . La valeur de R_m étant généralement beaucoup plus grande que R_i et R_e , l'impédance de la membrane cellulaire est relativement élevée aux basses fréquences. Dans un ensemble de cellules (figure 1.10(b)), le courant électrique aura alors tendance à emprunter le chemin de plus faible impédance, soit le liquide extracellulaire. Aux hautes fréquences, la composante capacitive C_m de la membrane cellulaire viendra court-circuiter la résistance R_m de cette membrane. Le courant pourra alors passer plus facilement à travers la membrane cellulaire et la conductivité globale des tissus sera plus élevée.

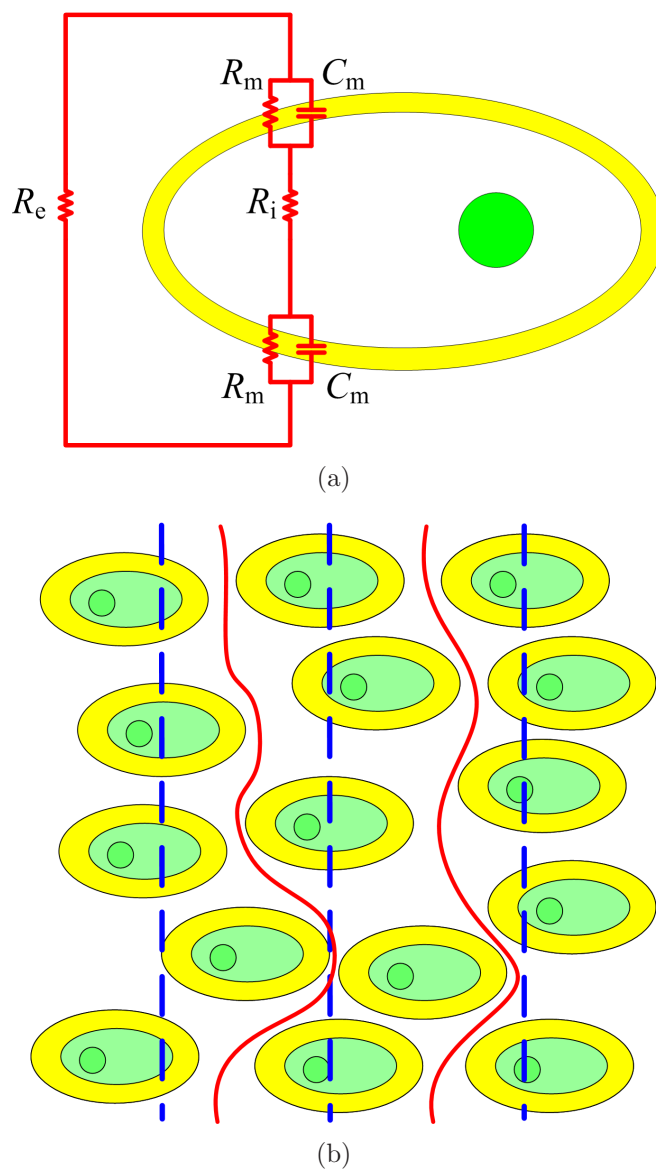


Figure 1.10 Comportement électrique d'un tissu. a) Modèle électrique d'une cellule. b) Passage du courant dans un tissu en fonction de la fréquence. Les lignes en rouge représentent le passage du courant aux basses fréquences tandis que celles en bleu correspondent aux hautes fréquences.

La conductivité électrique des lésions cutanées cancéreuses diffère de celle de la peau saine en raison de mutations génétiques qui génèrent des anomalies au niveau des structures cellulaires : altération de la composition membranaire, augmentation du ratio noyau/cytoplasme, modification des contenus intracellulaire et extracellulaire, augmentation du volume extracellulaire, *etc.* (Walker *et al.*, 2003). De plus, contrairement aux cellules normales, qui sont bien organisées en strates et maintiennent des jonctions protéiques fortes avec les cellules adjacentes, les cellules néoplasiques ont une conformation désordonnée avec des liens intercellulaires faibles ou inexistants. Tous ces changements au niveau des structures cellulaires expliquent la différence de conductivité en fonction de la fréquence qui existe entre les lésions cutanées bénignes et malignes (Walker *et al.*, 2000).

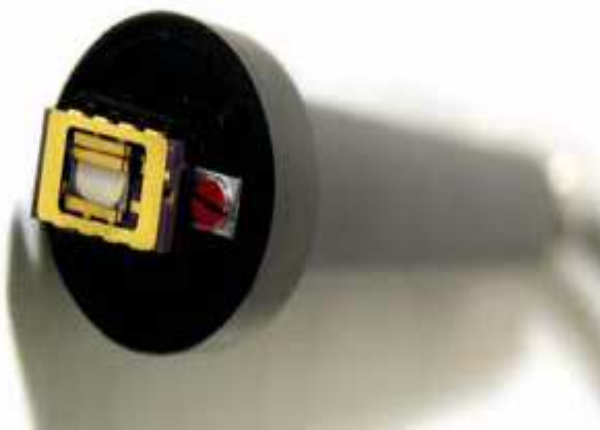
Deux groupes ont développé des systèmes effectuant des mesures d'impédance pour détecter le cancer de la peau : le groupe de Huddinge, en Suède et celui de Migdal Ha'Enek, en Israël.

1) Le groupe de Huddinge, en Suède, a développé un système appelé *SciBase* qui permet d'effectuer des mesures à 31 fréquences comprises entre 1 et 1000 kHz (Åberg, 2004). Deux sondes ont été conçues : une première non invasive et une seconde semi-invasive. La sonde non invasive est composée de quatre électrodes en forme d'anneaux concentriques d'un diamètre maximal de 1 cm (figure 1.11(a)). Les deux électrodes externes permettent d'appliquer un signal de tension tandis que celle du centre est connectée à la masse pour mesurer le courant résultant. L'électrode intermédiaire est un anneau de garde permettant de réduire les courants de surface. En variant la tension appliquée par les deux électrodes externes, on simule une électrode virtuelle qui se déplace entre ces deux anneaux. Cela a pour effet d'appliquer une tension à une distance variable par rapport à l'électrode du centre modifiant ainsi la profondeur de pénétration du courant. La sonde semi-invasive (figure 1.11(b)), d'une surface de $5 \times 5 \text{ mm}^2$, est une nouvelle version de la sonde non invasive et est constituée de trois électrodes : deux qui appliquent un signal de tension et une qui mesure le courant résultant. Ces électrodes sont formées de micro-aiguilles d'une longueur de $150 \mu\text{m}$ et d'un rayon de $30 \mu\text{m}$ qui pénètrent le *stratum corneum* (figure 1.11(c)). Les mesures sont acquises selon le même principe que pour la sonde non invasive.

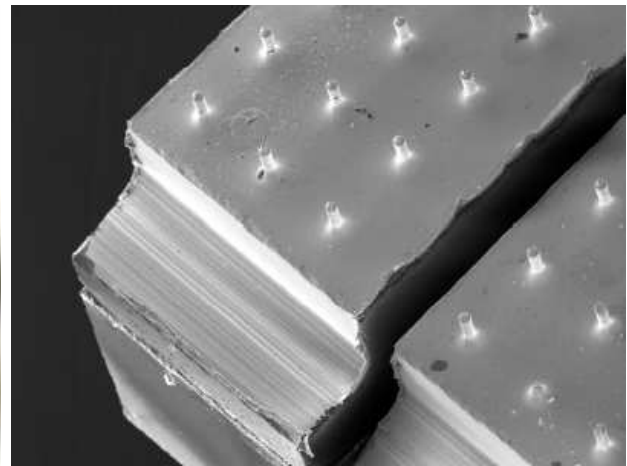
Ce groupe a réalisé quelques études cliniques (Emtestam *et al.*, 1998 ; Beetner *et al.*, 2003 ; Åberg, 2004 ; Åberg *et al.*, 2005 ; Åberg *et al.*, 2011) dont la plus importante a été menée sur 611 lésions suspectes (Åberg *et al.*, 2004). Les mesures ont été acquises sur une lésion et sur la peau saine adjacente à 31 fréquences comprises entre 1 et 1000 kHz. De plus, en variant les tensions appliquées aux deux électrodes externes, des données correspondant à cinq profondeurs de pénétration ont été acquises pour chaque fréquence. Un seuil de détection du cancer a été obtenu à partir de la courbe ROC (de l'anglais *Receiver Operating Characteris-*



(a)



(b)



(c)

Figure 1.11 Sondes de mesure développées par le groupe de Huddinge. a) Sonde non invasive. b) Sonde semi-invasive. c) Microélectrodes de la sonde semi-invasive (Åberg 2004, ©Peter Åberg 2004, Reproduit avec permission).

tic) en analysant le coefficient de corrélation entre les mesures d'impédance acquises sur la peau saine et la lésion. Les résultats obtenus à partir des mesures d'impédance ont ainsi été comparés aux biopsies et ont révélé une sensibilité et une spécificité diagnostiques de 100 % et de 75 % pour le mélanome et de 100 % et 87 % pour le carcinome.

Le groupe décrit dans deux articles (Beetner *et al.*, 2003 ; Dua *et al.*, 2004) les problèmes qu'ils ont rencontrés lors de la détection de cancers plus petits que le diamètre de la sonde. Ces problèmes sont dus au fait que les mesures incluent une grande portion de peau saine.

2) Le groupe de Migdal Ha'Enek, en Israël (Glickman *et al.*, 2003 ; Har-Shai *et al.*, 2005), a conçu un système appelé *TransScan* qui utilise une sonde équipée d'une matrice de 64 (8×8) ou 128 (16×8) électrodes semi-invasives que le clinicien peut appliquer sur la lésion suspecte. Un signal sinusoïdal de 2,5 V crête est appliqué entre une électrode de référence cylindrique en métal que le sujet tient dans la main et les électrodes de la sonde qui sont maintenues près de zéro volt par des masses virtuelles réalisées à l'aide d'amplificateurs opérationnels. Le courant passant dans chaque électrode de la matrice est mesuré successivement pour treize fréquences comprises entre 0,1 et 100 kHz. Ces mesures sont ensuite converties en cartes de conductivité normalisée comportant 8×8 ou 16×8 pixels selon la matrice d'électrodes utilisée.

Le groupe a publié deux études (Glickman *et al.*, 2003 ; Har-Shai *et al.*, 2005) dont la plus récente a été réalisée auprès de 382 patients sur lesquels des biopsies de lésions suspectes ont été effectuées (Har-Shai *et al.*, 2005). Un total de 449 lésions cutanées ont été étudiées. Les mesures ont été acquises sur la lésion et sur la peau saine adjacente afin de normaliser les valeurs de conductivité qui varient d'un sujet à l'autre. Suite aux résultats d'une étude préliminaire (Glickman *et al.*, 2003), sur les treize fréquences mesurées, seules les données acquises à 2 kHz ont été conservées pour différencier les lésions malignes des bénignes. Le seuil de détection du cancer a été obtenu à partir de la courbe ROC en analysant la conductivité normalisée d'un groupe témoin constitué de 125 lésions. Ainsi, les lésions dont la conductivité relative était supérieure à ce seuil ont été identifiées comme cancéreuses et les autres comme non cancéreuses. Les résultats des mesures de conductivité ont été comparés à ceux des biopsies et démontrent une sensibilité diagnostique de 100 % pour les lésions d'une épaisseur de moins de 0,75 mm et de 81 % pour celles de plus de 0,75 mm. La sensibilité et la spécificité diagnostiques du mélanome étaient respectivement de 91 % et de 64 %. Le groupe mentionne avoir eu des problèmes à détecter les lésions cancéreuses situées au niveau de la tête et du cou. Cela peut s'expliquer par le fait que le système *TransScan* ne reconstruit pas d'images, mais affiche plutôt des cartes de conductivité normalisée. L'interprétation de ces cartes repose sur l'hypothèse que chaque mesure est principalement affectée par le tissu situé sous chaque électrode. La zone où une telle hypothèse est valide est limitée à la région où la densité de

courant est principalement perpendiculaire à la surface de la peau. L'hétérogénéité d'un tissu, comme la peau au niveau de la tête et du cou qui est fortement vascularisée, perturbe les densités de courant, ce qui réduit grandement la région où cette hypothèse est valide.

1.4.7 Tomographie d'impédance électrique

Une technique biomédicale efficace et peu coûteuse permettant de reconstruire des images à l'aide de données acquises à partir d'une matrice d'électrodes serait utile pour remédier aux problèmes décrits à la section précédente. En l'occurrence, la tomographie d'impédance électrique (TIE) serait un choix prometteur pour assister le clinicien dans les prises de décision entourant la biopsie (Oliveria *et al.*, 2003).

La TIE est une technique d'imagerie médicale qui se base sur les mêmes principes physiques que la spectroscopie d'impédance électrique mais contrairement à cette dernière, la TIE effectue la reconstruction d'images 3D de la distribution de conductivité électrique d'une section du corps. Les données nécessaires à la reconstruction sont obtenues à l'aide d'un réseau d'électrodes (habituellement 16 à 64) placées sur la section d'intérêt. Le principe de mesure de conductivité des tissus consiste à appliquer un courant électrique de faible amplitude typiquement entre 1 kHz et 1 MHz (Holder, 2005) à travers une paire d'électrodes et à mesurer simultanément la tension qui résulte du passage de ce courant dans le corps au moyen des autres paires d'électrodes. Cette mesure est répétée pour plusieurs combinaisons indépendantes de paires d'électrodes pour appliquer le courant et mesurer la tension. Les mesures ainsi effectuées sont fonction de la conductivité des tissus traversés par les courants.

La TIE comporte de nombreux avantages dont le fait d'être non invasive, rapide et simple d'utilisation. De plus, la reconstruction d'images de la peau permettrait de visualiser des lésions de différentes tailles et à diverses profondeurs en discriminant les bénignes des malignes. La TIE permet également d'imager les différentes structures d'un milieu hétérogène et serait utile, par exemple, pour localiser les zones malignes d'une vaste lésion cutanée aidant ainsi le clinicien à choisir la région optimale à biopsier. Malgré ces avantages, une revue de la littérature a permis de constater qu'aucun système de TIE adapté au contexte dermatologique n'a encore été réalisé.

1.5 Objectifs de recherche

L'objectif général de ce projet de doctorat consiste à concevoir un système de TIE permettant de détecter le cancer de la peau. Les objectifs spécifiques sont les suivants :

- 1) Développer un modèle par éléments finis de la peau.
- 2) Développer des algorithmes de reconstruction d'images.

- 3) Adapter un système de TIE au contexte dermatologique.
- 4) Valider l'efficacité du système en effectuant des tests expérimentaux.

1.6 Méthodologie

Le système de TIE développé au laboratoire d'instrumentation et d'imagerie médicales de l'École Polytechnique de Montréal a été initialement conçu pour des applications pulmonaires. Il permet de reconstruire efficacement des images de la distribution de conductivité électrique du thorax et de visualiser la ventilation pulmonaire. Ce système est constitué d'un PC, d'un module de synthèse et de démodulation (MSD) et d'un module d'électrodes actives (MEA) (figure 1.12). Le MEA comprend les circuits électroniques qui servent d'interface aux électrodes placées autour du thorax du patient (Sigmen, 2012). Ces circuits sont constitués de sources de courant et de préamplificateurs qui servent à appliquer un courant sinusoïdal de faible amplitude par une paire d'électrodes et à mesurer la tension résultante par une autre paire d'électrodes à une fréquence de 50 kHz. En changeant la position de la source de courant et du préamplificateur, un total de 208 mesures peuvent être acquises à partir de seize électrodes. Le MSD produit la porteuse de référence contrôlant les sources de courant, numérise la porteuse modulée provenant des électrodes et démodule cette dernière numériquement (Moumbe, 2011). Ce module contient également des circuits numériques qui contrôlent la séquence de mesure. Tous les signaux passent par une barrière d'isolation qui sert à isoler électriquement le patient du système informatique. Le contrôle du système et le transfert des données vers le PC s'effectuent par un lien USB.

La détection du cancer de la peau par TIE a donc nécessité une adaptation du système existant au contexte dermatologique. Contrairement aux applications pulmonaires pour lesquelles une grande quantité d'études ont été publiées et il existe des consensus établis au sein des différents groupes de recherche, la dermatologie est un tout nouveau domaine d'application de la TIE qui nécessite le développement de solutions originales à différents niveaux.

1.6.1 Modélisation par éléments finis du comportement électrique de la peau

La première étape du projet consistait à développer un modèle cutané par éléments finis afin d'étudier le comportement électrique de la peau et celui de différents types de lésions cutanées. Ce modèle a permis de visualiser la distribution de la densité de courant au niveau des couches de la peau pour diverses fréquences et plusieurs espacements entre les électrodes. Il a permis, entre autres, d'identifier les fréquences d'opération et la stratégie de mesure optimale pour discriminer les lésions bénignes des malignes.

Ce modèle fait l'objet du chapitre 2 de cette thèse et est présenté sous la forme d'un article

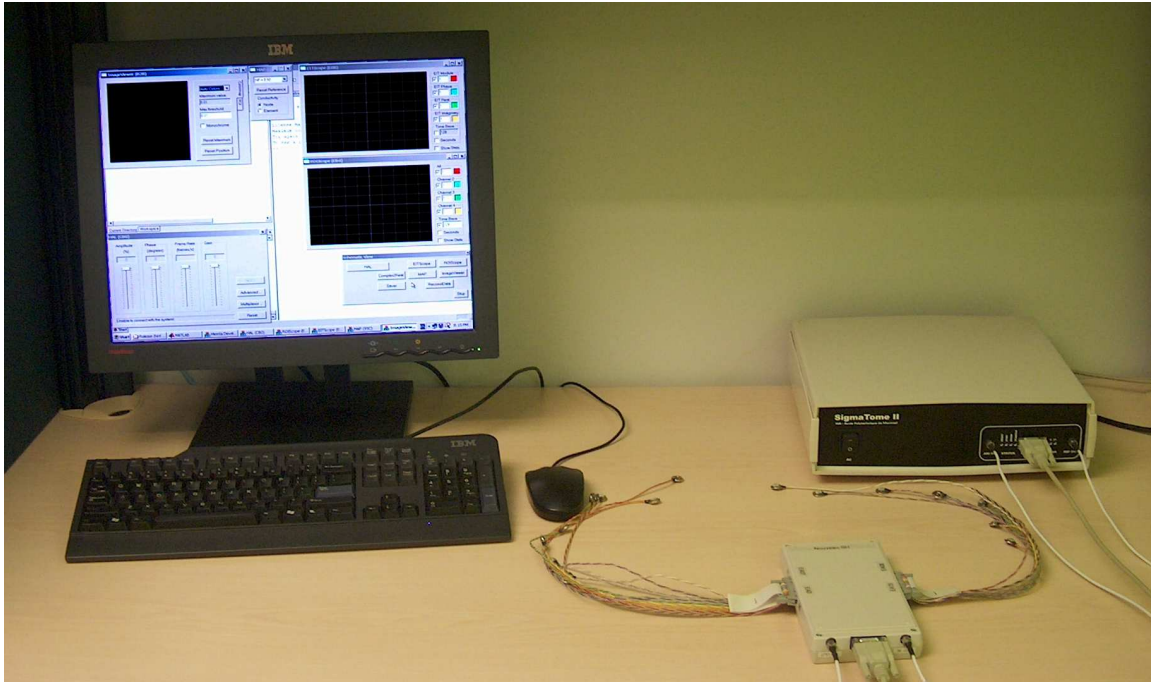


Figure 1.12 Système de TIE développé à l'École Polytechnique de Montréal pour des applications pulmonaires.

scientifique qui a été publié dans la revue *IEEE Transactions on Biomedical Engineering* sous le titre *A 3-D Hybrid Finite Element Model to Characterize the Electrical Behavior of Cutaneous Tissues*.

Ce modèle 3D par éléments finis a été développé dans le but d'étudier les propriétés électriques de la peau pour des fréquences allant de 100 Hz à 1 MHz. Ce modèle intègre les électrodes et la structure cellulaire des différentes couches de la peau. Un tel modèle comprend des structures très minces (membranes cellulaires et liquide extracellulaire) qui augmentent considérablement le nombre d'éléments tétraédriques nécessaire pour un maillage 3D classique. Il en résulte qu'un très petit nombre de cellules peuvent être modélisées avant d'atteindre les limites informatiques actuelles. Pour résoudre ce problème, un modèle hybride de la peau a été développé dans lequel les membranes cellulaires et le liquide extracellulaire ont été respectivement caractérisés par des surfaces diélectriques (composants électriques) et conductrices (maillages 2D) tandis que les autres structures cellulaires de la peau ont été modélisées par des maillages 3D. Tous ces maillages ont ensuite été assemblés pour obtenir le modèle hybride complet. Des simulations ont été réalisées dans le but de caractériser le comportement électrique de la peau et la distribution de courant à différentes fréquences. Ce modèle a également permis d'identifier les fréquences inférieures à 10 kHz comme étant

optimales pour discriminer un mélanome d'une lésion bénigne macroscopiquement similaire. Ce modèle de la peau a ensuite permis de résoudre le problème direct de TIE essentiel pour développer les algorithmes de reconstruction d'images.

1.6.2 Développement d'algorithmes de reconstruction d'images

Pour les applications pulmonaires, des images différentielles 2D représentant une coupe transverse du thorax sont habituellement reconstruites. Ce type d'images représente les changements de conductivité qui se produisent entre deux instants. Pour le contexte dermatologique, des images 3D correspondant plutôt à la différence de conductivité entre la lésion suspecte et la peau saine adjacente sont obtenues. Les données nécessaires à la reconstruction sont acquises à l'aide d'une matrice d'électrodes planaire, ce qui engendre de sérieux problèmes de conditionnement car les mesures de tension sont très sensibles aux variations de conductivité dans la région située à proximité des électrodes et leur sensibilité diminue grandement avec la distance. Ce problème a nécessité le développement de nouveaux algorithmes de reconstruction d'images adaptés à cette nouvelle topologie d'électrodes. De plus, comme l'acquisition des mesures se fait avec une matrice d'électrodes planaire, certaines électrodes peuvent présenter une haute impédance de contact en raison de divers facteurs : la morphologie particulière de la lésion, une hyperkératose ou une sclérose localisée de la peau, une lésion sur des régions courbées du corps tel le nez ou difficilement accessibles telles les oreilles. Ces problèmes ont été mentionnés par Beetner *et al.* (2003) et Dua *et al.* (2004) qui ont dû retirer de leurs études des sujets ayant de telles tumeurs. Pour résoudre ce problème, une méthode de gestion des électrodes fautives a également été développée.

La deuxième étape du projet a donc permis de développer les algorithmes de reconstruction d'images 3D pour discriminer les lésions bénignes des malignes à partir de données acquises à l'aide d'une topologie d'électrodes planaire. Cette étape du projet est subdivisée en deux sous-étapes : a) le développement d'un algorithme de reconstruction d'images combinant la décomposition en valeurs singulières tronquée à la méthode de l'estimateur du maximum *a posteriori* et b) la gestion d'électrodes déconnectées. Ces deux sous-étapes sont décrites respectivement aux chapitres 3 et 4 sous la forme de deux articles scientifiques.

a) Développement d'un algorithme de reconstruction d'images combinant la décomposition en valeurs singulières tronquée à la méthode de l'estimateur du maximum *a posteriori*

Pour cette sous-étape du projet, un nouvel algorithme de reconstruction d'images adapté au contexte dermatologique a été développé pour une topologie d'électrodes planaire. Cet

algorithme est présenté au chapitre 3 sous la forme d'un article intitulé *An EIT Reconstruction Algorithm Adapted for Skin Cancer Imaging* et a été soumis à la revue *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*.

La TIE est une technique d'imagerie non invasive qui utilise uniquement des électrodes de surface pour l'acquisition de données. Ces mesures de tension sont donc très sensibles aux variations de conductivité dans la région à proximité des électrodes et leur sensibilité diminue grandement avec la distance. Cette importante variation de sensibilité est responsable du problème de conditionnement de la reconstruction d'images 3D en TIE. Dans la majorité des applications de TIE, comme l'imagerie du thorax ou de la tête, les électrodes sont placées autour de la région d'intérêt menant à une sensibilité relativement uniforme excepté au centre de cette région d'intérêt.

Dans le contexte dermatologique, le mauvais conditionnement est encore plus sévère car les mesures sont acquises à l'aide d'une topologie d'électrodes planaire disposées uniquement au-dessus du volume d'intérêt. La sensibilité des mesures diminue donc grandement avec la profondeur du milieu. Ce chapitre analyse trois méthodes couramment utilisées en TIE et présente une nouvelle approche combinant la méthode de l'estimateur *a posteriori* avec la décomposition en valeurs singulières tronquée. Les différentes méthodes sont comparées et les améliorations apportées par le nouvel algorithme sont quantifiées.

b) Gestion d'électrodes fautives

Le chapitre 4 présente une méthode de gestion des électrodes qui sont totalement ou partiellement déconnectées. Cette méthode est également présentée sous la forme d'un article scientifique intitulé *Real-Time Management of Faulty Electrodes in Electrical Impedance Tomography* qui a été publié dans la revue *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*.

Dans un contexte clinique plusieurs situations peuvent entraîner une augmentation de l'impédance de contact électrode-peau résultant en une déconnexion totale ou partielle des électrodes. Par exemple, les manipulations effectuées par le personnel hospitalier, l'agitation du patient, la morphologie de certaines lésions cutanées ou encore la topologie planaire de la matrice d'électrodes appliquée sur des régions courbes du corps comme le nez ou les oreilles peuvent entraîner la déconnexion de certaines électrodes et ainsi engendrer des artéfacts non négligeables dans les images. Pour résoudre ce problème, le chapitre 4 présente un algorithme permettant de compenser pour les données invalides générées par les électrodes déconnectées. Cette approche implique cependant que les électrodes déconnectées soient connues, ce qui est rarement le cas en pratique. Pour identifier les électrodes déconnectées, une méthode de détection automatique basée sur le principe de réciprocité tension-courant est proposée. Les résultats obtenus à partir de tests expérimentaux effectués sur un fantôme résistif confirment

que la méthode présentée permet de détecter plusieurs électrodes déconnectées en temps réel.

1.6.3 Adaptation du système au contexte dermatologique et réalisation de tests expérimentaux

Une fois les algorithmes de reconstruction d'images développés, une adaptation mécanique du système au contexte dermatologique a été nécessaire et des tests expérimentaux ont été réalisés. Contrairement au système de TIE développé initialement à l'École Polytechnique de Montréal qui dessert des électrodes placées autour du thorax du patient, le nouveau système a été équipé d'une sonde que le clinicien peut tenir dans sa main afin de l'appliquer sur la lésion étudiée. Une matrice de 16 (4×4) électrodes microinvasives a été fixée au bout de cette sonde. Ces électrodes permettent de percer les couches de cellules mortes à la surface de la peau afin de minimiser l'impédance de contact électrode-peau. La matrice d'électrodes est également interchangeable d'un patient à l'autre pour des raisons d'hygiène. Afin d'accommoder des lésions de diverses tailles et d'offrir différentes résolutions d'images, le système supporte également des espacements entre les électrodes de 2 et 4 mm.

La sonde comprend un type de connecteurs lui permettant de s'interfacer avec la dernière génération de MEA développé au laboratoire. Aucune modification majeure n'a été nécessaire au niveau de ces modules excepté la reprogrammation des microcontrôleurs qui contrôlent la séquence d'acquisition des mesures. Une nouvelle stratégie de mesure adaptée à la détection du cancer de la peau a été programmée. Cette nouvelle stratégie d'acquisition des données a été déterminée à l'aide d'une méthode développée pour maximiser la distinguabilité entre les différents types de lésions malignes et bénignes. Étant donné que la dernière génération de MSD disponible au laboratoire permet l'acquisition des données sur une plage de fréquences allant de 1 à 150 kHz avec un rapport signal sur bruit (RSB) maximal de 80 dB, aucune modification n'a été nécessaire pour ce module. L'adaptation du système au contexte dermatologique, la méthode d'optimisation de la stratégie des mesures ainsi que la réalisation de tests expérimentaux ont fait l'objet d'un quatrième article soumis dans la revue *IEEE Transactions on Medical Imaging*. Cet article est intitulé *Optimization of an Electrical Impedance Tomography System for Skin Cancer Screening*.

Le chapitre 5 présente cet article qui décrit le système adapté au contexte dermatologique, la sonde développée pour l'acquisition des mesures ainsi qu'une méthode pour identifier la stratégie de mesure optimale pour discriminer les lésions cutanées cancéreuses. En effet, pour les applications de TIE qui utilisent des topologies d'électrodes circulaires, il y a un consensus général sur les meilleures stratégies de mesure à utiliser. Par exemple, le protocole de Sheffield est largement utilisé pour les applications pulmonaires où uniquement des paires d'électrodes adjacentes sont employées pour appliquer le courant et effectuer les mesures de tension.

Pour les applications dermatologiques où les électrodes sont disposées selon une topologie d'électrodes planaire, aucun consensus n'a encore été établi. Plusieurs stratégies sont donc étudiées et comparées à l'aide de trois critères de performance : distinguabilité, plage dynamique et nombre de mesures. Cette méthodologie nous a permis d'identifier la stratégie optimale permettant de discriminer les lésions bénignes des malignes. Le système a ensuite été validé en reconstruisant des images à partir de données acquises *in vitro*.

1.6.4 Structure de la thèse

Ce projet est présenté sous la forme de quatre articles scientifiques qui présentent les travaux permettant d'atteindre les objectifs spécifiques décrits précédemment. La modélisation par éléments finis du comportement électrique de la peau fait l'objet d'un premier article présenté au chapitre deux de ce document tandis que les algorithmes de reconstruction d'images adaptés au contexte dermatologique sont décrits en deux articles présentés respectivement aux chapitres trois et quatre. Le chapitre cinq présente le quatrième article qui porte sur l'adaptation du système au contexte dermatologique, la stratégie de mesure optimale pour une topologie d'électrodes planaire et les tests expérimentaux. Finalement, les deux derniers chapitres présentent une discussion, un retour sur les points importants, une ouverture sur de potentiels projets découlant de cette thèse et concluent ce projet de doctorat.

CHAPITRE 2

A 3-D Hybrid Finite Element Model to Characterize the Electrical Behavior of Cutaneous Tissues

Auteurs :

Alzbeta E. Hartinger, Robert Guardo, Victor Kokta et Hervé Gagnon

Institut de Génie Biomédical
École Polytechnique de Montréal
Montréal, H3T 1J4, Canada
Courriel : alzbeta.hartinger@polymtl.ca

Publié dans :

IEEE Transactions on Biomedical Engineering

Référence :

IEEE Trans. Biomed. Eng. (2010) **57:4** 780 - 789

2.1 Abstract

Finite element modeling of the skin is useful to study the electrical properties of cutaneous tissues and gain a better understanding of the current distribution within the skin. Such an epithelial finite element model comprises extremely thin structures like cellular membranes, nuclear membranes, and the extracellular fluid. Meshing such narrow spaces considerably increases the number of elements leading to longer computing time. This also greatly reduces the number of epithelial cells that can be assembled before reaching computing limitations. To avoid the problem of meshing extremely narrow spaces while unnecessarily increasing the number of elements, we present a new hybrid modeling approach to develop a 3-D finite element model of the skin. This skin model comprises all skin layers, different lesion types, and a complete electrode model. It is used to analyze the complex electrical behavior of normal and malignant skin tissues. The current distribution within this model is also simulated to assess the depth of field achievable by an electrical impedance tomography system at different operating frequencies.

2.2 Introduction

Diagnosis of skin cancer is routinely performed by clinical evaluation involving visual and physical examination. If the lesion is suspected malignant, a skin biopsy or excision is performed and sent to histopathological evaluation which is considered the gold standard. Visual examination has been proven to be subjective and largely dependent on the training and experience of the clinician. Unnecessary excisions, as confirmed by histopathological evaluations, are associated with increased health care costs, risk of infection, and undue stress awaiting final results. Moreover, many malignant lesions remain undetected at an early stage, which may adversely affect further treatment or even prove lethal.

To support early diagnosis of skin cancer, clinicians require a method which is reliable, efficient, low cost, and easy to use (Oliveria *et al.*, 2003). Such characteristics have been previously associated with electrical impedance measurements for other clinical applications. A survey of the literature has revealed that two groups have developed systems that perform electrical impedance measurements on skin lesions using handheld probes. A Swedish group (Beetner *et al.*, 2003; Åberg *et al.*, 2004, 2005) has described a system performing single location measurements in the 1-1000 kHz range while an Israeli group (Glickman *et al.*, 2003; Har-Shai *et al.*, 2005) has developed a system which uses a matrix of 64 or 128 microinvasive electrodes acquiring measurements in the 0.1-100 kHz range. Although both groups can properly discriminate malignant and benign lesions with high sensitivity, they experience difficulties screening lesions on some strongly vascularized body parts (Glickman *et al.*, 2003)

or with smaller lesions (Beetner *et al.*, 2003). Our group is interested in a technique based on electrical impedance tomography (EIT) that could solve these issues by imaging lesions using an electrode matrix combined with 3-D image reconstruction algorithms.

EIT is a biomedical technique for imaging the electrical conductivity distribution of a body region. EIT systems use surface electrodes to apply low amplitude currents and measure the resulting voltages for frequencies ranging from 0.1 to 1000 kHz. Images are obtained from these measurements by solving Maxwell's equations using a finite element method (FEM) and an optimization algorithm.

Since genetic mutations generate anomalies in cell structures, malignant lesions have different cellular characteristics than benign skin such as increased nuclear to cytoplasmic ratios, larger cell volumes, and wider extracellular spaces (Walker *et al.*, 2003). Furthermore, benign tissues are composed of stratified cells that maintain tight intercellular junctions while malignant cells have a disorganized conformation with weak or inexistent junctions. All the above cellular changes result in a different conductivity signature as a function of frequency for malignant and benign lesions (Åberg, 2004), which can, therefore, be discriminated by EIT.

Finite element modeling of the skin is a useful approach to study the electrical behavior of cutaneous tissues. However, 3-D FEM models of the skin include extremely thin cellular structures which considerably increase the number of mesh elements resulting in much longer computing time. To avoid the problem of meshing very narrow spaces, this paper presents a new hybrid modeling approach used to develop a cutaneous 3-D FEM model. This skin model is then employed to simulate the complex electrical behavior of normal and malignant skin tissues. Current distributions are also computed to assess the depth of field achievable by an EIT system at different operating frequencies.

2.3 Epithelial 3-D FEM Models

Several 3-D FEM models have been described in EIT literature for various geophysical (Havenith *et al.*, 2000; Denis *et al.*, 2002; Monteiro Santos and Sultan, 2008), industrial (Davidson *et al.*, 2004), and biomedical (Bonovas *et al.*, 2001; Bagshaw *et al.*, 2003; Dehghani *et al.*, 2005; Wu *et al.*, 2006) applications. These models characterize specific macroscopic media whose electrical behavior, however, may not be generalized to the skin. Biological epithelial tissues such as the skin are complex microscopic structures with cellular level details and anisotropic electrical behavior. Two 3-D FEM models have been proposed for the cervix (Walker *et al.*, 2002) and the transitional epithelium (Keshtar and Keshtar, 2008). These models have cellular level details and were used to gain a better understanding of the current

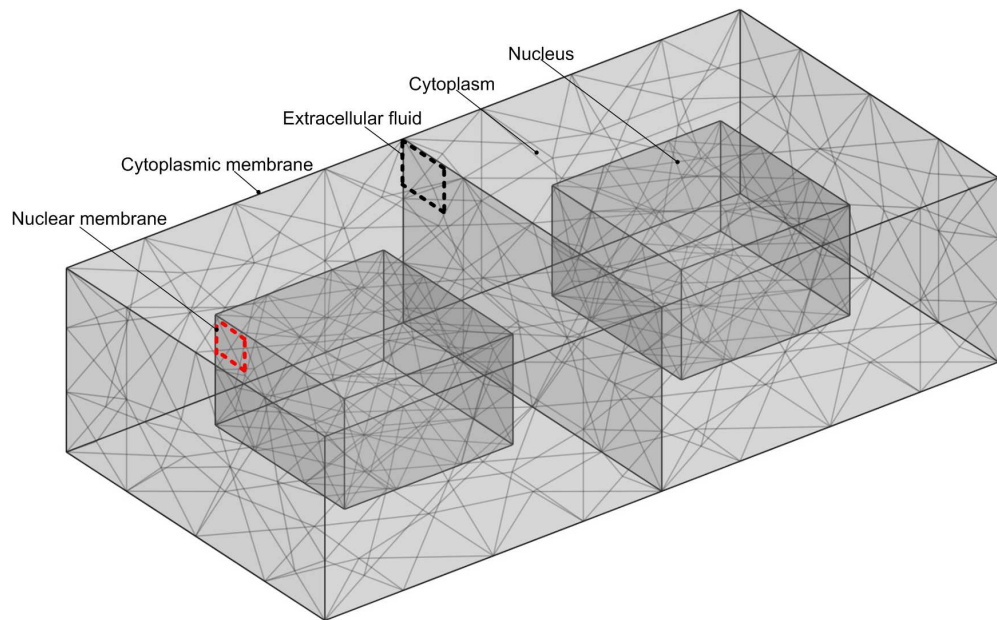
distribution inside epithelial tissues. The two groups employed similar modeling approaches. A complete FEM model of each epithelial cell type was developed to characterize all cellular structures (nucleus, cytoplasm, membranes, and extracellular fluid). Single cells were assembled into bricked segments to obtain approximate values for the electrical properties of each epithelial sublayer. These values were then assigned in a macroscopic model of the complete epithelial tissue used for simulations.

These epithelial FEM models comprise extremely thin structures such as cellular membranes, nuclear membranes, and the extracellular fluid. Meshing these narrow structures increases the number of elements by several orders of magnitude which significantly reduces the number of cells that can be assembled into a bricked segment before reaching computing limitations. As described in (Walker, 2001), this results in less precise electrical conductivity approximations for each epithelial sublayer. To improve the precision of the model electrical behavior and to avoid the problem of meshing extremely narrow spaces while unnecessarily increasing the number of elements, we present a new hybrid modeling approach used to develop a 3-D FEM model of the skin. As described in previous studies (Walker *et al.*, 2002; Keshtar and Keshtar, 2008), 3-D FEM models with cellular level details are extremely complex and impossible to realize in one step due to computing limitations. Therefore, the hybrid modeling method also requires two steps: cellular and macroscopic modeling.

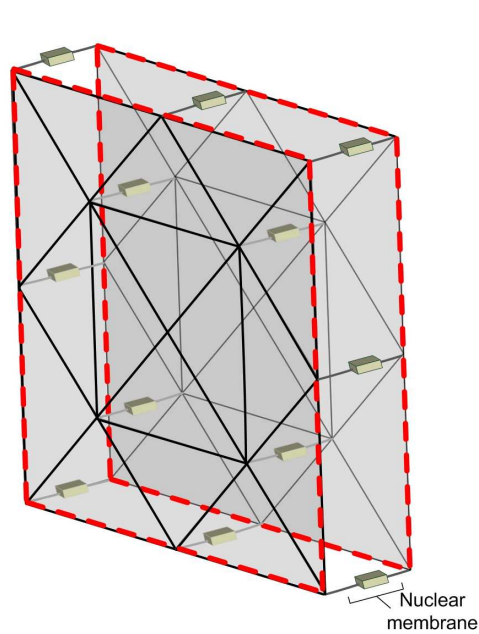
Cellular modeling: A FEM model of a typical cell is first built for each skin sublayer of stratified cells. To obtain this model, cellular structures such as the nucleus and cytoplasm are modeled using standard 3-D FEM meshes [see figure 2.1(a)]. Since nuclear and cytoplasmic membranes are very thin lipid bilayers, they are modeled by dielectric surfaces characterized by discrete electrical components surrounding, respectively, the nucleus and cytoplasm [see figure 2.1(b)]. The extracellular space, which can be extremely thin especially in the superficial layers of the skin, is modeled by a conductive 2-D FEM layer located between cells [see figure 2.1(c)]. The 2-D and 3-D FEM meshes are interconnected using the discrete electrical components representing cellular and nuclear membranes to obtain an accurate 3-D hybrid FEM model of a cell.

To apply the FEM, a cell model is divided into approximately 20 000 tetrahedrons. Since an average cell measures $30 \times 30 \times 15 \mu\text{m}$ and the modeled epidermis measures $15 \times 15 \times 0.3 \text{ mm}$, the latter should include 5×10^6 cells for a total of 1×10^{11} tetrahedrons. Unfortunately, such a model cannot be simulated on a regular workstation. To solve this problem, typical cells are assembled into bricked segments to obtain approximate values for the electrical properties of each epidermis sublayer. These values are then incorporated in a complete macroscopic 3-D skin model.

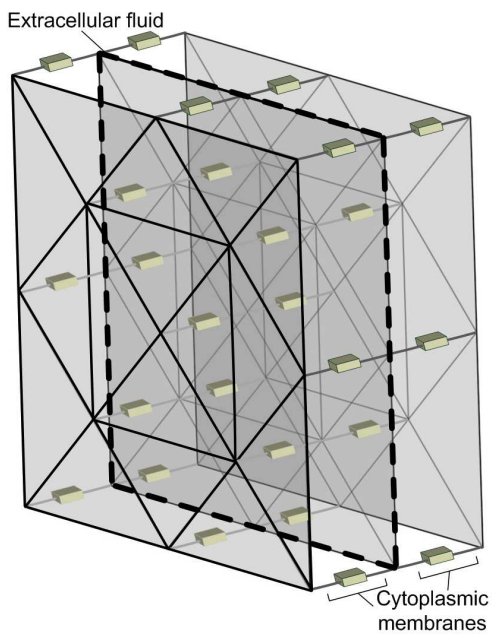
Macroscopic modeling: The complete macroscopic 3-D hybrid FEM model of the skin



(a)



(b)



(c)

Figure 2.1 Simplified cell model. (a) Two adjacent cells where the red dotted line borders a section of the nuclear membrane and the black dotted line indicates the layers associated with the cytoplasmic membranes and the extracellular fluid. (b) Model of the nuclear membrane bordered by a red dotted line in (a). (c) Model of the cytoplasmic membranes and the extracellular fluid bordered by a black dotted line in (a).

includes the following components: the epidermis, the basement membrane, and the dermis. The epidermis is the outermost layer of the skin and comprises four sublayers: *stratum basalis*, *stratum spinosum*, *stratum granulosum*, and *stratum corneum*. The *stratum corneum* is the outermost layer of the epidermis and is composed of flattened dead cells that continuously flake away. The *stratum granulosum*, a double layer of cells, lies above the *stratum spinosum* and beneath the *stratum corneum* except in the palms of the hands and the soles of the feet, where it is located under the translucent *stratum lucidum*. Under the *stratum granulosum* lies the *stratum spinosum* which is composed of about ten layers of polygonal cells. The *stratum basalis* is the innermost layer of the epidermis and includes a single layer of cuboidal cells. The basement membrane is a thin collagen matrix which anchors the epidermis to the dermis. The latter is subdivided into the papillary and reticular dermis: a supportive connective tissue composed of cells, fibrous molecules, and ground substance. The skin model also incorporates different lesion types and an electrode array to simulate the measurements acquired on cutaneous lesions. To further improve the realism of the simulations, the complete electrode model (Soleimani *et al.*, 2005) was used in order to appropriately account for electrode geometry and contact impedances.

2.4 Formulation of Forward Problem

2.4.1 Complete Electrode Model

Solving the forward problem of EIT consists in computing surface voltage measurements knowing the conductivity distribution of the medium, the amplitude and frequency of the applied current, as well as the medium geometry. From Maxwell's equations with the proper hypotheses, the forward problem of EIT, accounting for the presence of electrodes and contact impedances, may be formulated with the following (Soleimani *et al.*, 2005):

$$\nabla \cdot \hat{\sigma} \nabla \phi = 0 \quad \text{in } \Omega \quad (2.1)$$

$$\int_{e_l} \hat{\sigma} \nabla \phi \cdot \hat{n} = I_l \quad \text{on } \Gamma_1 \quad (2.2)$$

$$\hat{\sigma} \nabla \phi \cdot \hat{n} = 0 \quad \text{on } \Gamma_2 \quad (2.3)$$

$$\phi + Z_l \hat{\sigma} \nabla \phi \cdot \hat{n} = V_l \quad \text{on } \Gamma_1 \quad (2.4)$$

where Ω represents the medium, Γ is the boundary, Γ_1 is the union of the pieces of the boundary Γ located underneath the electrodes, and Γ_2 is the remaining boundary such that $\Gamma_1 \cap \Gamma_2 = \emptyset$ and $\Gamma_1 \cup \Gamma_2 = \Gamma$. ϕ is the electric potential, \hat{n} is the boundary normal vector, and $\hat{\sigma}$ is a tensor of conductivity coefficients. V_l is the measured potential, Z_l is the contact

impedance, and I_l is the current at the l th electrode surface, e_l .

The conservation of charge theorem is applied

$$\sum_{l=1}^L I_l = 0 \quad (2.5)$$

where L is the number of electrodes. A reference condition for the potential is imposed by grounding one of the electrodes

$$\phi = 0 \quad \text{on } \Gamma_g \quad (2.6)$$

where $\Gamma_g \subset \Gamma_1$.

2.4.2 Three-Dimensional Medium

Although several methods are available for solving the forward problem, the most commonly used are based on FEM which typically consists in dividing a 3-D medium into a tetrahedral mesh. Within each tetrahedral element, it is assumed that conductivity is constant and voltage varies linearly.

To solve the forward problem by FEM, (2.1) is multiplied by an arbitrary test function, w , and integrated over the 3-D medium Ω

$$\int_{\Omega} w \nabla \cdot \hat{\sigma} \nabla \phi dV = 0. \quad (2.7)$$

As demonstrated in (Soleimani *et al.*, 2005), applying the divergence theorem combined with a standard vector identity and imposing the conditions defined by (2.2), (2.3), and (2.4) results into the following variational form:

$$\int_{\Omega} \hat{\sigma} \nabla w \cdot \nabla \phi dV + \sum_{l=1}^L \frac{1}{Z_l} \int_{e_l} w \left(\phi - \frac{1}{|e_l|} \int_{e_l} \phi dS \right) = \sum_{l=1}^L \frac{I_l}{|e_l|} \int_{e_l} w dS. \quad (2.8)$$

A discrete form of the aforementioned continuous relation may be obtained by approximating the potential distribution by a finite sum

$$\phi = \sum_{i=1}^n \psi_i \phi_i \quad (2.9)$$

where n is the number of degrees of freedom and ψ_i is a basis function for a finite dimensional subspace \mathcal{H} of $H^1(\Omega)$ (Reddy, 1993).

By substituting (2.9) into (2.8) and selecting a test function $w = \psi_j$ for $j = 1 : n$, the

following matrix relation may be obtained (Reddy, 1993):

$$\begin{pmatrix} Y_{m11} & Y_{m12} \\ Y_{m21} & Y_{m22} \end{pmatrix} \begin{pmatrix} V \\ V_L \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} I \\ I_L \end{pmatrix} \quad (2.10)$$

$$\begin{pmatrix} V \\ V_L \end{pmatrix} = f_m(\hat{\sigma}) = \begin{pmatrix} Y_{m11} & Y_{m12} \\ Y_{m21} & Y_{m22} \end{pmatrix}^{-1} \begin{pmatrix} I \\ I_L \end{pmatrix} \quad (2.11)$$

where V and I are vectors representing voltage and current applied at each node of the tetrahedral mesh, V_L and I_L are vectors representing voltage and current at each electrode surface and Y_m is the 3-D medium admittance matrix which depends on $\hat{\sigma}$, a tensor representing the conductivity coefficients of each element.

2.4.3 Two-Dimensional Conductive Layers

As previously described, the 3-D medium comprises very thin structures such as the extracellular fluid that were modeled by conductive surfaces in order to avoid the problem of meshing extremely small spaces. Thin conductive layers within the 3-D medium are modeled by 2-D surfaces divided into triangular meshes. Given the same conditions as described in section 2.4.2, (2.7) for a 2-D layer becomes

$$\int \int \int w \nabla \cdot \hat{\sigma} \nabla \phi d\xi d\eta d\zeta = 0 \quad (2.12)$$

$$t \int \int w \nabla \cdot \hat{\sigma} \nabla \phi d\xi d\eta = 0 \quad (2.13)$$

where t is the thickness of the layer in the ζ direction normal to the ξ - η plane. As was previously done for the 3-D medium, this relation can be simplified as the following matrix relation:

$$Y_s V = I \quad (2.14)$$

$$V = f_s(\hat{\sigma}) = Y_s^{-1} I \quad (2.15)$$

where V and I are vectors representing voltage and current applied at each node of the triangular mesh and Y_s is the 2-D surface admittance matrix which depends on $\hat{\sigma}$.

2.4.4 Two-Dimensional Dielectric Layers

The 3-D medium also includes very thin layers such as the nuclear and cytoplasmic membranes that are characterized by dielectric surfaces. These thin layers are modeled by a

network of simple passive subcircuits. Figure 2.2 illustrates the approach used to characterize the electrical behavior of such layers. Every i th node located on a dielectric surface [see figure 2.2(a)] is split in two nodes which are interconnected by a subcircuit composed of a capacitor and a resistor [see figure 2.2(b)]. The values of each subcircuit capacitor, C_i , and resistor, R_i , are computed using the following relations:

$$\frac{1}{R_i} = \sum_{j=1}^N \frac{\sigma_j}{t} \int_j \psi_i dS \quad (2.16)$$

$$C_i = \sum_{j=1}^N \frac{\epsilon_{r_j} \epsilon_0}{t} \int_j \psi_i dS \quad (2.17)$$

where σ_j and ϵ_{r_j} are, respectively, the conductivity and relative permittivity of the j th triangular element. N corresponds to the number of triangular elements comprising the i th node, t is the thickness of the dielectric surface, and ϵ_0 is the permittivity of free space.

This circuit-modeling method has been previously described in (Hartinger *et al.*, 2006) and requires that each subcircuit is characterized by an equation similar to (2.14)

$$Y_c V = I \quad (2.18)$$

where Y_c is the subcircuit admittance matrix, V and I are vectors representing, respectively, voltage and current at every subcircuit node (Adby, 1980).

2.4.5 Assembly of the Model

In theory, the cellular level model could be obtained by assembling the admittance matrices characterizing the 3-D meshes (section 2.4.2), the 2-D meshes (section 2.4.3) and the electrical components (section 2.4.4) using the same assembly method as presented in (Hartinger *et al.*, 2006, 2007). To apply this assembly approach, all admittance matrices would have to be transformed into a new global numbering system. Each mesh vertex and circuit node would therefore be identified by two numbers: a local number and a boxed number for the global model numbering system. Admittance matrices expressed in the global numbering system would then be summed to obtain the global model admittance matrix. In practice, however, it would be difficult to respect the FEM continuity condition at element interfaces with this approach.

Therefore, a more practical approach is to first model cells exclusively by their cytoplasm and nucleus. This 3-D medium is then divided into a tetrahedral mesh and characterized by Y_{mG11} , the 3-D medium admittance matrix expressed in the global model numbering system.

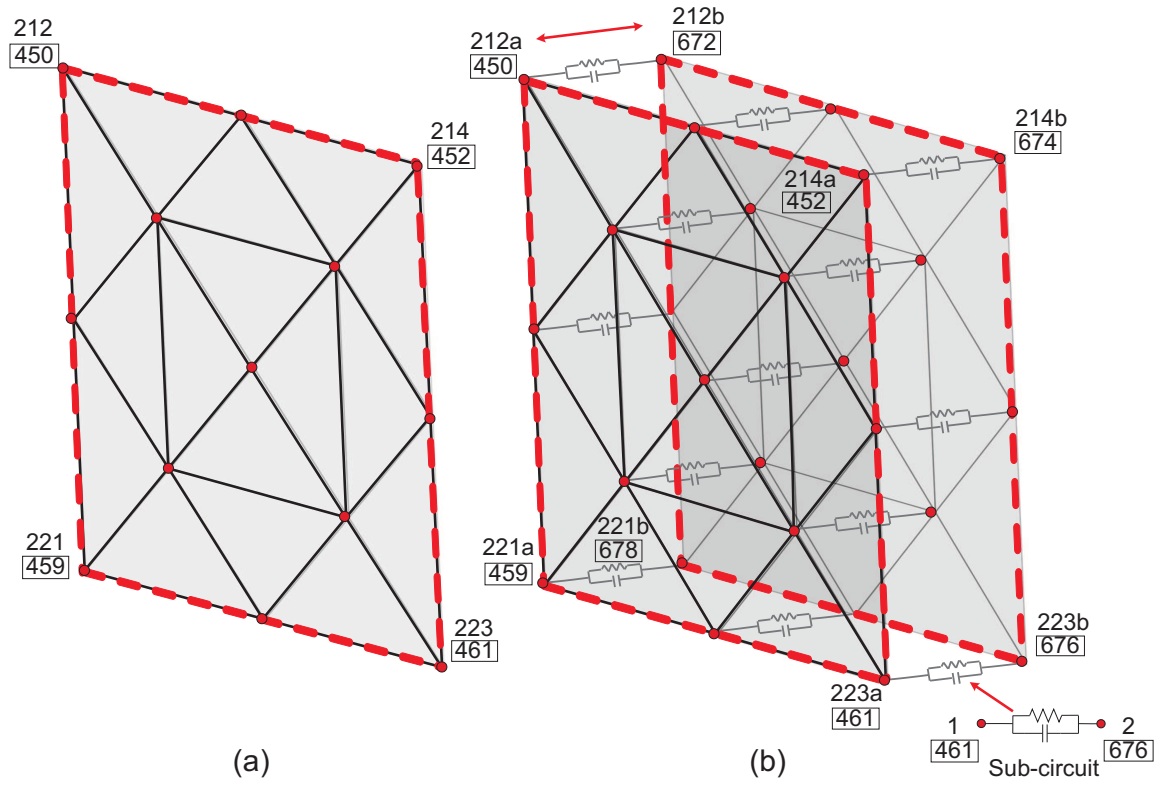


Figure 2.2 Model of a dielectric layer. (a) Dielectric layer extracted from figure 2.1(a) where the red dotted line corresponds to a section of a nuclear membrane. (b) Equivalent layer where all nodes (red dots) are split in two and connected to a subcircuit composed of a capacitor and a resistor to characterize the dielectric behavior. For instance, node 214 of (a) becomes nodes 214a and 214b in (b). Although the renumbering process is performed for all nodes, only a few numbers are shown for clarity purposes.

2-D dielectric layers modeling the nuclear membranes are then inserted between each cell nucleus and cytoplasm [see figure 2.1(b)]. To insert a dielectric membrane, all nodes on the surface bordering a cell nucleus and cytoplasm are split in two as illustrated in figure 2.2. For instance, node 223 becomes nodes 223a and 223b which are globally renumbered as 461 and 676. The dielectric layer is built by connecting a subcircuit, whose admittance matrix is Y_{CG} , between every pair of split nodes. For instance, as illustrated in figure 2.2, node 1 of the subcircuit and node 223a are interconnected to become a single node labeled 461 in the global numbering system. Once nuclear membranes are modeled, cytoplasmic membranes and the extracellular fluid are added to the model. To insert these surfaces, all nodes on the surface bordering each cell are split in three. As illustrated in figure 2.1(c), middle nodes become the vertices of the 2-D FEM mesh representing the conductive extracellular fluid whose admittance matrix is Y_{SG} in the global numbering system. Using the same approach as for nuclear membranes, subcircuits representing cytoplasmic membranes are finally inserted between the extracellular fluid and the cytoplasm of each adjacent cell. All admittance matrices transformed into the new global numbering system are then simply summed to obtain the global model admittance matrix.

2.5 Methods

2.5.1 Cellular Modeling

Based on the mathematical method described in section 2.4, a FEM model of a typical cell [see figure 2.1] was built for each epidermis sublayer and different cutaneous lesions. Relevant cell parameters such as dimensions of the cytoplasm, nucleus, and extracellular space were extracted from several histological images of the benign and malignant skin provided by a dermatopathologist. Figure 2.3 shows a typical histological section of normal skin where cell parameters were extracted using a MATLAB interactive tool developed by our group. All parameters were averaged over a large number of cells for each sublayer of the epidermis and lesion. Furthermore, a survey of the literature revealed that data on cellular electrical properties have been published by several groups. The electrical properties of all cellular components were therefore set according to data found in the literature. Table 2.1 summarizes the resulting cellular electrical properties while table 2.2 presents the geometrical parameters assigned to each cell type, epidermis layer, and cutaneous lesion.

Once the model of each typical cell was obtained, a 3-D bricked segment of several cells was assembled to obtain approximate values for the electrical properties of each epidermis layer and lesion in the macroscopic model. These values were obtained by first solving the forward problem on the 3-D bricked segment. Knowing the conductivity distribution of

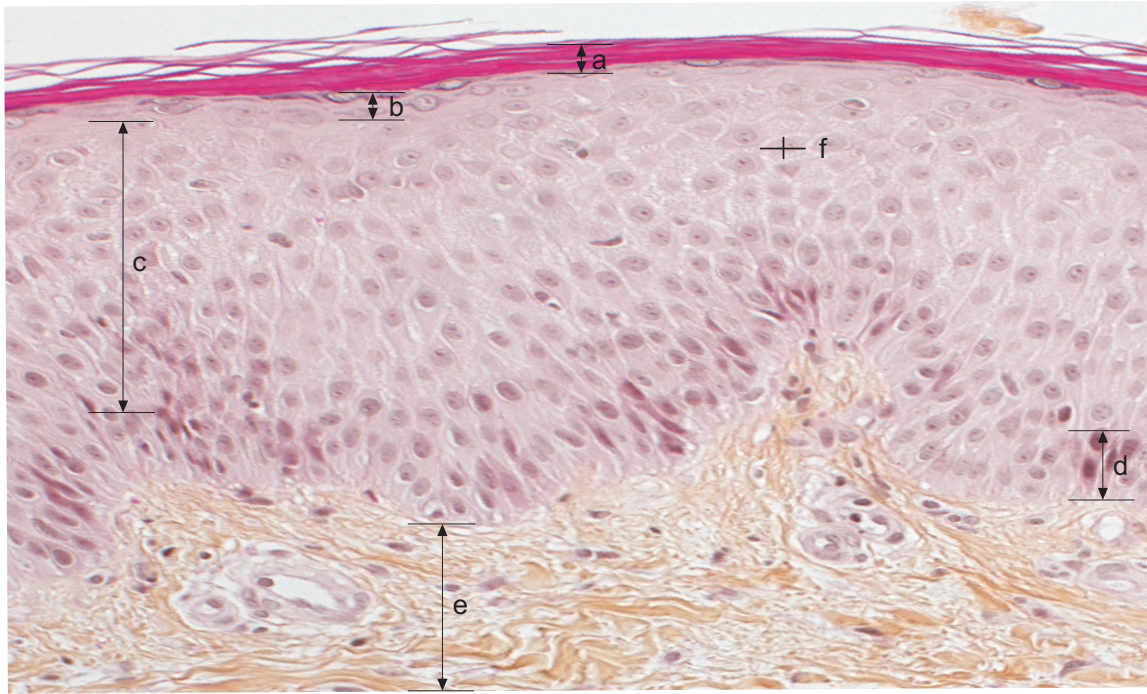


Figure 2.3 Histological section of normal skin where (a) identifies the *stratum corneum*, (b), the *stratum granulosum*, (c), the *stratum spinosum*, (d), the *stratum basalis*, (e), the papillary dermis, and (f), the principal axes defining the dimensions of a single cell.

Table 2.1 Cellular Electrical Properties

	Cytoplasm	Nucleus	Cytoplasmic membrane	Nuclear membrane	Extracellular fluid
Conductivity ($S/\mu m$)	0.691×10^{-1a}	1.03×10^{0b}	3.00×10^{-7c}	3.38×10^{-3d}	1.17×10^{0f}
Permittivity	84 ^a	42 ^b	5 ^c	19 ^e	72 ^f

^a (Irimajiri *et al.*, 1978; Asami *et al.*, 1989; Bordi *et al.*, 1993; Huang *et al.*, 1995; Polevaya *et al.*, 1999; Kotnik and Miklavčič, 2000). ^b (Irimajiri *et al.*, 1978; Asami *et al.*, 1989; Bordi *et al.*, 1993; Huang *et al.*, 1995; Polevaya *et al.*, 1999). ^c (Kotnik and Miklavčič, 2000). ^d (Irimajiri *et al.*, 1978; Bordi *et al.*, 1993; Huang *et al.*, 1995; Polevaya *et al.*, 1999). ^e (Irimajiri *et al.*, 1978). ^f (Geddes and Baker, 1967; Kotnik and Miklavčič, 2000).

Table 2.2 Geometrical Parameters

Tissue type	Thickness (μm) ^a		Cytoplasm ^a	Nucleus ^a	Cytoplasmic membrane ^b	Nuclear membrane ^b	Extracellular fluid ^c
<i>Stratum basalis</i>	25	Length (μm)	20	10	—	—	—
		Height (μm)	25	12	—	—	—
		Width (μm)	20	10	0.008	0.040	0.4
<i>Stratum spinosum</i>	220	Length (μm)	50	25	—	—	—
		Height (μm)	25	15	—	—	—
		Width (μm)	50	25	0.008	0.040	0.2
<i>Stratum granulosum</i>	20	Length (μm)	70	30	—	—	—
		Height (μm)	10	5	—	—	—
		Width (μm)	70	30	0.008	0.040	0.05
Dysplastic nevus	200	Length (μm)	30	12	—	—	—
		Height (μm)	20	8	—	—	—
		Width (μm)	30	12	0.008	0.040	0.6
<i>In situ</i> melanoma	200	Length (μm)	40	22	—	—	—
		Height (μm)	23	16	—	—	—
		Width (μm)	40	22	0.008	0.040	0.6
Malignant melanoma	1200	Length (μm)	55	38	—	—	—
		Height (μm)	42	30	—	—	—
		Width (μm)	55	38	0.008	0.040	0.8
<i>Stratum corneum</i>	50	—	—	—	—	—	—

^a values extracted from histological images. ^b (Walker *et al.*, 2002). ^c (Walker, 2001).

the bricked segment, the voltage distribution was computed by applying a current in the longitudinal (x -axis and y -axis) or transverse (z -axis) direction (to simulate anisotropy) for a frequency range of 0.1 to 1000 kHz. The computed voltages were then interpolated onto the vertices of a homogeneous segment mesh whose dimensions are the same as the 3-D bricked segment (Walker *et al.*, 2002; Keshtar and Keshtar, 2008). To obtain the complex conductivity distribution of the homogeneous segment mesh, the problem was formulated by minimizing a cost function (ϕ)

$$\arg \min_{\hat{\sigma}_{ii}}(\phi) = \arg \min_{\hat{\sigma}_{ii}} \left(\frac{1}{2} \|f(\hat{\sigma}_{ii}) - V\|_2 \right) \quad (2.19)$$

where $\hat{\sigma}_{ii}$ is the complex conductivity distribution vector in the i direction (x , y , or z), V is the voltages interpolated onto the vertices of the homogeneous segment mesh, and $f(\hat{\sigma}_{ii})$ is the voltage vector obtained by solving the forward problem with the FEM.

The Levenberg-Marquardt (LM) method (Marquardt, 1963) was selected to compute the $\hat{\sigma}_{ii}$ value minimizing ϕ since it is a rapidly converging algorithm. The minimization process was performed successively to obtain $\hat{\sigma}_{ii}$ for each direction. The LM method can be summarized as

$$\hat{\sigma}_{ii}^{k+1} = \hat{\sigma}_{ii}^k + \Delta \hat{\sigma}_{ii}^k \quad (2.20)$$

$$\Delta \hat{\sigma}_{ii}^k = - \left(\frac{\partial^2 \phi}{\partial \hat{\sigma}_{ii}^2} + \lambda I \right)^{-1} \frac{\partial \phi}{\partial \hat{\sigma}_{ii}} \quad (2.21)$$

where I represents the identity matrix. λ is adjusted automatically at each iteration to find the best compromise between the gradient approach and the Gauss-Newton method. Before applying the LM method, a systematic exploration of the model space (Tarantola, 1987) was performed to find an initial solution. First, a logarithmic exploration was performed to find a range of good initial values. Then, a linear exploration refined the search. The best candidates were used as initial values for the LM method. The resulting approximated anisotropic electrical properties were assigned in the macroscopic skin model described in the next section.

2.5.2 Macroscopic Modeling

The macroscopic FEM model was developed according to the mathematical approach presented in sections 2.4.1 and 2.4.2. It includes the epidermis, the basement membrane, the dermis, different cutaneous lesions, and the electrode array. The epidermis comprises four major sublayers whose thicknesses were set according to values extracted from histological

images (Table 2.2). The electrical properties of these sublayers, with the exception of the *stratum corneum*, were assigned according to results obtained from the cellular models described in the previous section. Since the *stratum corneum* is a layer of dead cells, it was not modeled at a cellular level. Its electrical properties were rather set according to data from the literature (Martinsen *et al.*, 2002).

Under the *stratum basalis* lies the basement membrane which is a 100-nm collagen matrix (Walker, 2001). Since no data has been published for the electrical properties of the basement membrane, a literature search was performed for biological structures comprising collagen such as the tendon, cartilage, and bone. However, data for collagen structures is limited and varies considerably in the literature. The conductivity and permittivity of the basement membrane were respectively set to 2.3×10^{-7} S/m and 90 which represents the average of the values published in (Faes *et al.*, 1999; Walker, 2001; Walker *et al.*, 2002; Marzec and Warchol, 2005). A dermis layer of approximately 3.685-mm thickness was added under the basement membrane. Since the electrical properties of the dermis were not found in the literature, they were set according to those of the human uterus (Gabriel *et al.*, 1996; Walker *et al.*, 2002) whose properties are similar since they are both composed of epithelial connective tissues.

The skin model also incorporates an electrode pair in order to simulate the applied current. The electrodes are microinvasive (Åberg *et al.*, 2005) to pierce the *stratum corneum* which is highly dielectric. Tiny cones of 150- μ m length and 20- μ m radius were used in the 3-D hybrid FEM model to represent the microinvasive electrodes. The complete 3-D skin model simulated in this paper has a total volume of $15 \times 15 \times 4$ mm³.

MATLAB was used to create the geometry of the complete skin model, perform numerical analysis, and execute simulations while COMSOL Multiphysics was employed to generate all meshes.

2.6 Results and Discussion

2.6.1 Electrical Properties of Normal Skin Layers

Figure 2.4 shows the conductivity (a) and relative permittivity (b) of the skin layers for frequencies ranging from 100 Hz up to 1 MHz. The simulated curves obtained from the cellular modeling approach show a conductivity of 0.00521 S/m and a relative permittivity of 7.71×10^4 for the *stratum granulosum* at 10 kHz. The conductivity and relative permittivity increase respectively to 0.0291 S/m and 8.82×10^4 for the *stratum spinosum* and to 0.127 S/m and 1.00×10^5 for the *stratum basalis*. At low frequencies, the *stratum corneum* has the smallest complex electrical conductivities while the dermis is the most conductive layer with the highest relative permittivity. Results are in good agreement with the physiology of the

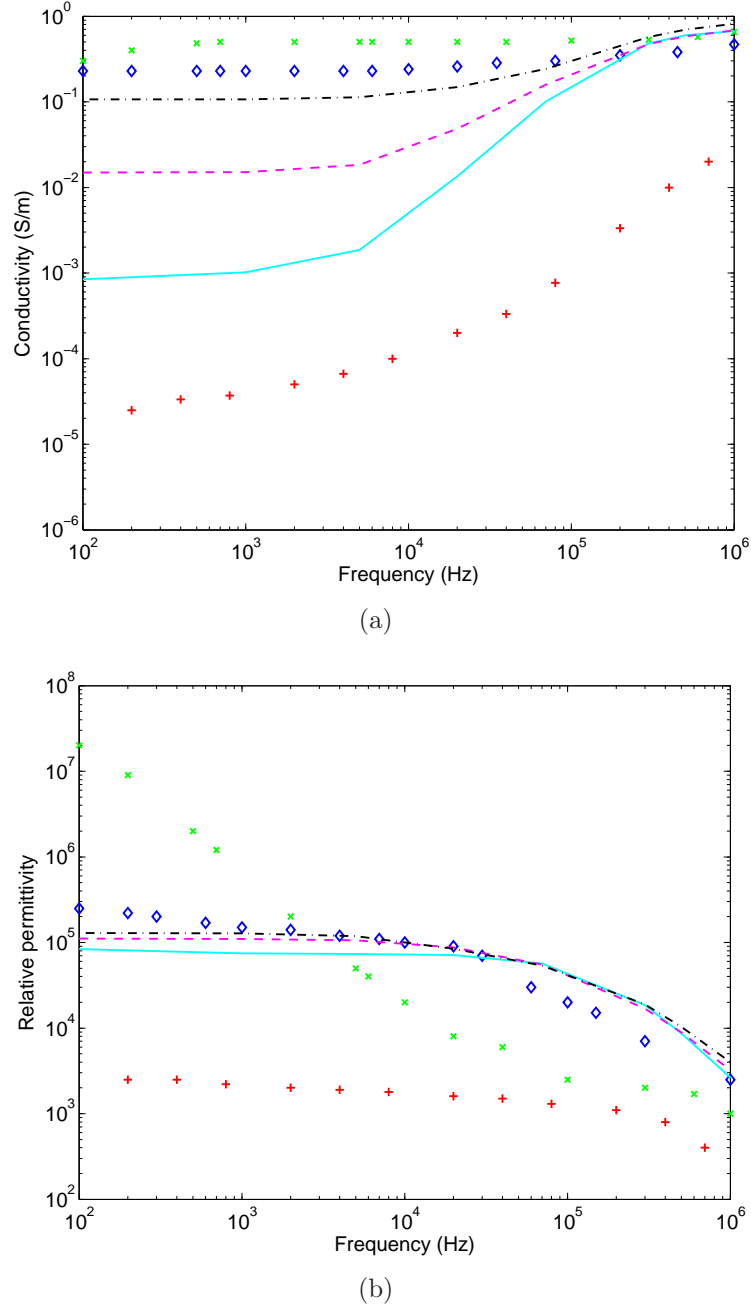


Figure 2.4 (a) Conductivity and (b) relative permittivity of normal skin layers in the longitudinal direction. (—) corresponds to the electrical properties obtained from the cellular modeling for the *stratum granulosum*, (---), the *stratum spinosum* and (-.-), the *stratum basalis*. Since the *stratum corneum* was not modeled at a cellular level, data (+) from (Martinsen *et al.*, 2002) were used to set its electrical properties. Values of the human uterus extracted from (Gabriel *et al.*, 1996; Walker *et al.*, 2002) (x) were used to assign the electrical properties of the dermis. For comparison purposes, measured data (◇) published in (Miklavčič *et al.*, 2006) for deep skin layers are also shown.

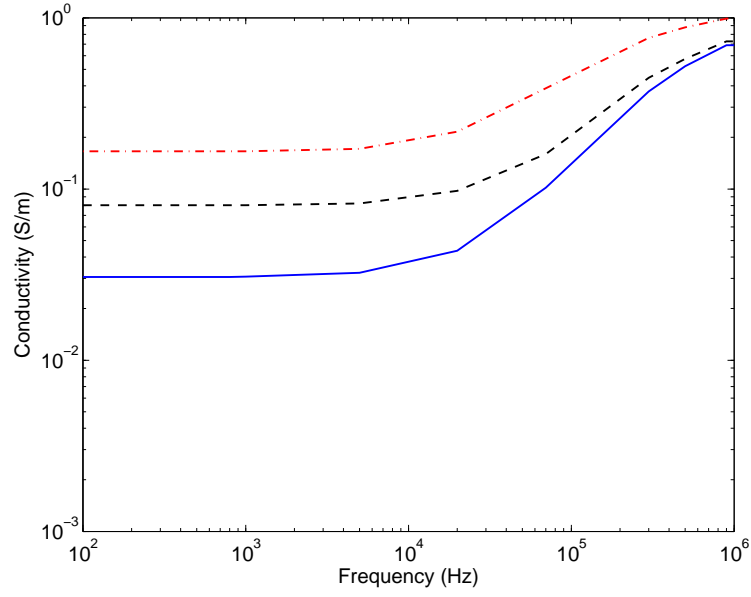
skin since the *stratum corneum* is a highly resistive layer of dead cells and tight junctions are numerous in the upper layers of the skin to form a semi-permeable membrane. For these layers, the extracellular space is hence minimal. As tight junctions become less predominant in the deepest layers, the extracellular space increases leading to an increase in conductivity. At higher frequencies, cell membranes are short-circuited allowing the current to flow through the cells which reduces the predominant effect of the extracellular space.

Previous studies have shown that electrical values approximated by a homogeneous segment are dependent upon electrical and geometrical cell parameters. Walker (2001) performed an extensive sensitivity analysis and identified the conductivity of the extracellular fluid, permittivity of cell membranes, cell length, and extracellular space to be very influential parameters on a tissue impedance spectrum. Hence, to improve the accuracy of the model, geometrical parameters such as cell length and extracellular space were carefully extracted from many histological images and averaged over a large number of cells. Electrical cell parameters were also set according to a considerable amount of data found in the literature [see table 2.1]. To validate our results, measured data published by Miklavčič *et al.* (2006) for deeper skin layers are also shown in figure 2.4.

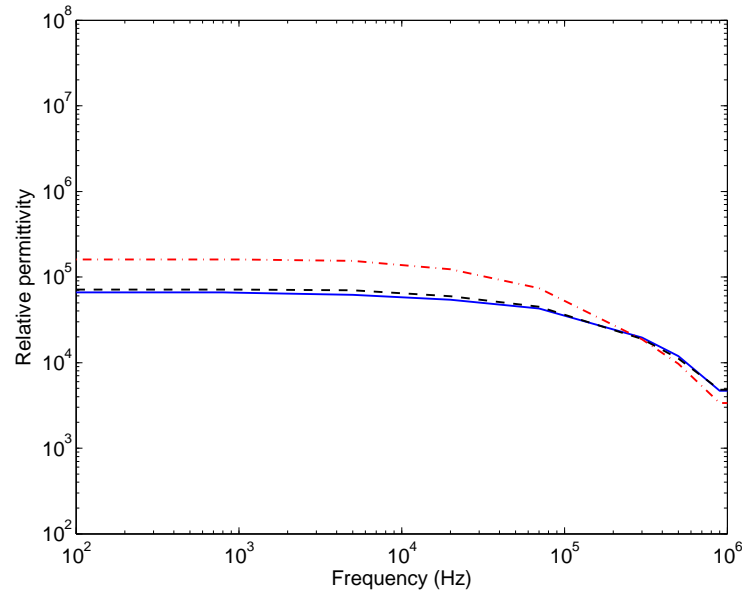
2.6.2 Electrical Properties of the Dysplastic Nevus, *In Situ* Melanoma, and Advanced Stage Melanoma

Once the electrical properties of the skin model layers were obtained, the complex electrical behavior of three types of lesions were successively simulated using the cellular modeling method: a dysplastic nevus, an *in situ* melanoma, and an advanced stage melanoma. The dysplastic nevus is a benign lesion that may macroscopically resemble a malignant melanoma with a variability in pigmentation and an irregular clinical contour. It is also well known that this type of lesion may evolve into a melanoma (Fitzpatrick *et al.*, 2001). The *in situ* melanoma is a malignant lesion whose growth is radial and confined above the basement membrane within the epidermis while the invasive melanoma also grows vertically into the dermis.

Figure 2.5 presents the conductivity (a) and the relative permittivity (b) of the dysplastic nevus, the *in situ* melanoma and the advanced stage melanoma for frequencies ranging from 0.1 to 1000 kHz. This figure shows that the dysplastic nevus has a conductivity of 0.0376 S/m and a relative permittivity of 5.53×10^4 at 10 kHz. The conductivity and relative permittivity increase respectively to 0.0908 S/m and 6.25×10^4 for the *in situ* melanoma and to 0.199 S/m and 1.25×10^5 for the advanced stage melanoma. As expected, the dysplastic nevus is the less conductive lesion with the lowest relative permittivity, while the advanced stage melanoma exhibits the highest conductivity and relative permittivity. Glickman *et al.* (2003) performed



(a)



(b)

Figure 2.5 (a) Conductivity and (b) relative permittivity of a dysplastic nevus (—), an *in situ* melanoma (---) and an advanced stage melanoma (-.-) in the longitudinal direction.

clinical impedance measurements on benign and malignant skin lesions and confirmed that complex conductivity increases in malignant melanomas. This may be explained by the fact that genetic mutations generate histological, biochemical, and physiological changes including anomalies of the tight-junctions, which become weak or inexistent. This results in tissues of disorganized cell conformation with wider extracellular spaces, larger cell volumes, and increased nuclear to cytoplasmic ratios. As frequency increases the difference in conductivity decreases since cell membranes and tight-junctions become short-circuited reducing the predominant effect of the extracellular space.

2.6.3 Current Distribution

Once the complete 3-D skin model was developed, the current distribution within the model was evaluated to assess the depth of field of an EIT system for different operating frequencies and cutaneous lesions. The current flowing through each layer of the skin was simulated by applying a small amplitude current for frequencies ranging from 0.1 to 1000 kHz. Two minimally-invasive electrodes piercing the *stratum corneum* were used as a current source and a current sink. Cutaneous lesions, whose electrical properties were assigned according to the simulations presented in section 2.6.2, were successively added to the skin model. Lesions were modeled by a cuboid whose dimensions and position within the skin model were assigned according to histological images and the literature (Fitzpatrick *et al.*, 2001).

Figure 2.6 presents the modulus of the current density distribution flowing through normal skin [see figure 2.6(a) and (b)] and an *in situ* melanoma [see figure 2.6(c) and (d)] at 500 Hz [see figure 2.6(a) and (c)] and 1 MHz [see figure 2.6(b) and (d)]. Close inspection of (a) shows that, at low frequencies, the applied current mainly flows through the upper epidermis layers. As frequency increases, cell membranes are short-circuited allowing the current to flow through the deepest skin layers [see figure 2.6(b)]. Analysis of figure 2.6(c), where the model includes an *in situ* melanoma located in the epidermis, shows that the malignant lesion provides an increased conductivity current pathway at 500 Hz. This result is in good agreement with sections 2.6.1 and 2.6.2, which suggest that the complex conductivities of malignant lesions are higher than the surrounding epidermal tissue. At higher frequencies, differences between normal and malignant tissues are more subtle [see figure 2.6(b) and (d)].

To gain further understanding of the skin electrical behavior, the percentage of current flowing through each layer of the complete model was computed. Table 2.3 summarizes the results for three types of lesions that were successively incorporated into the model. Some of those results were obtained using the same simulation data that were used to produce figure 2.6. Comparison of the current distribution between the dysplastic nevus and an *in situ* melanoma shows that they are more distinguishable at lower frequencies than at higher

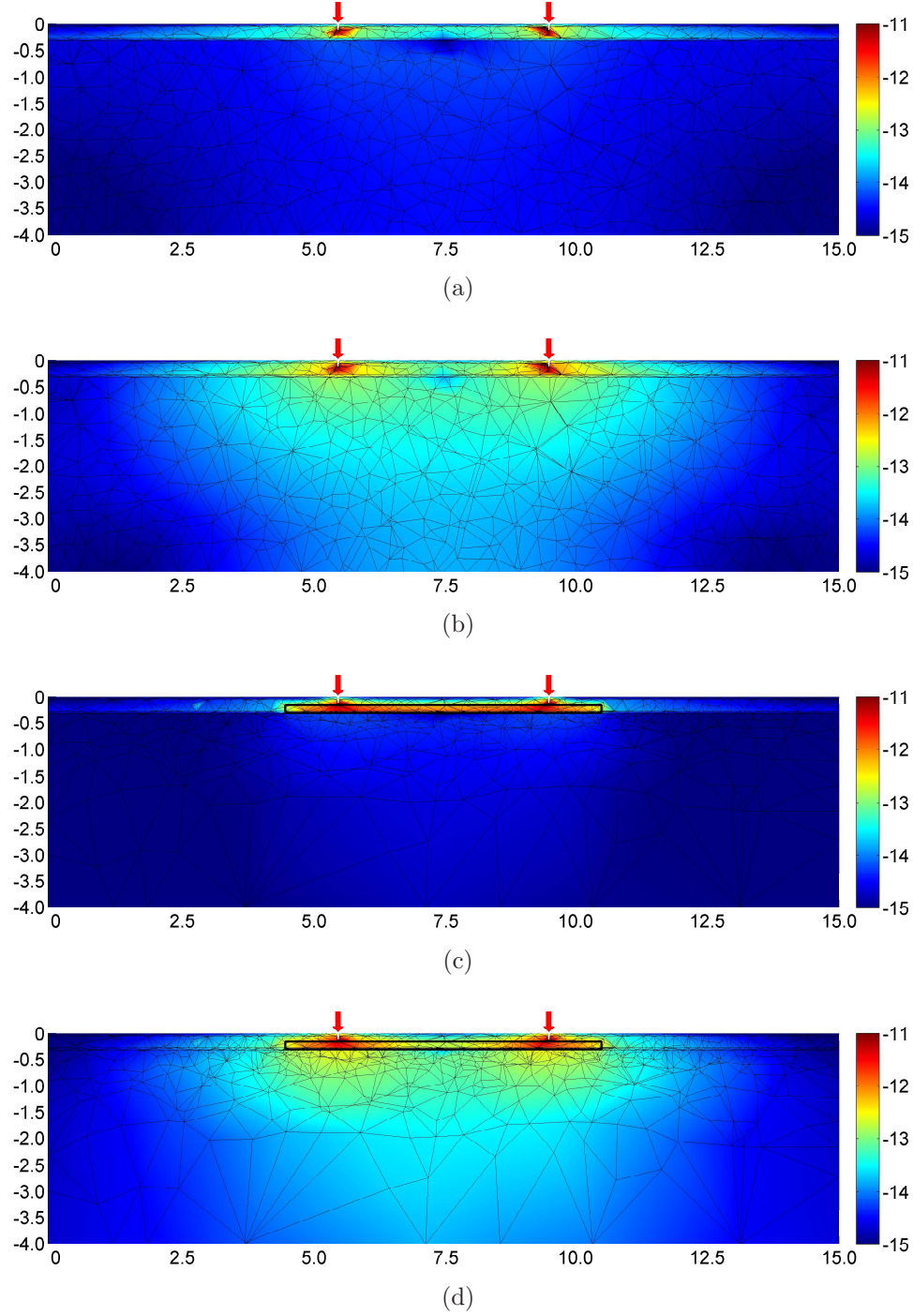


Figure 2.6 Transverse section of the skin model showing the modulus of the current density ($\text{A}/\mu\text{m}^2$) distribution flowing between 4-mm-spaced electrodes identified by red arrows at 500 Hz (a) and (c) and 1 MHz (b) and (d). (a) and (b) show the current distribution in normal skin and (c) and (d) show an *in situ* melanoma. The color map is defined on a decimal logarithmic scale. The cutaneous lesion is outlined in black. The x -axis and y -axis, respectively, represents the width and thickness of the skin model expressed in millimeters.

Table 2.3 Percentage of Total Current Flowing Through Each Layer of Skin Comprising a Lesion

Lesion type	Frequency (kHz)	Epidermis	Basement membrane	Dermis	Lesion
Dysplastic nevus	0.1	44.2	1.41×10^{-2}	17.3	38.4
	10	27.4	2.25×10^{-2}	52.5	20.1
	100	19.5	4.11×10^{-2}	65.7	14.7
	300	15.4	5.38×10^{-2}	71.5	13.1
	1000	9.71	6.21×10^{-2}	80.9	9.29
<i>In situ</i> melanoma	0.1	28.5	1.34×10^{-2}	10.8	60.8
	10	23.7	2.22×10^{-2}	47.1	29.2
	100	19.8	4.41×10^{-2}	63.3	16.9
	300	15.8	5.26×10^{-2}	69.7	14.5
	1000	10.2	6.32×10^{-2}	79.8	9.95
Malignant melanoma	0.1	0.562	5.54×10^{-6}	57.1	42.4
	10	1.61	4.33×10^{-6}	54.1	44.3
	100	4.54	1.58×10^{-4}	38.1	57.4
	300	5.98	2.55×10^{-4}	31.4	62.7
	1000	6.16	5.34×10^{-4}	31.4	62.5

frequencies where differences are minimal. This is in agreement with section 2.6.2, where the electrical properties of the dysplastic nevus and the *in situ* melanoma were shown to be similar at high frequencies. Furthermore, results for the advanced stage melanoma indicate that the current largely flows through the malignant lesion as expected from sections 2.6.1 and 2.6.2, which show that the conductivity of the advanced malignant melanoma is greater than the surrounding benign epidermal and dermal tissues between 100 kHz and 1 MHz.

Simulations were also performed for different spacings between the current injection electrodes. Results show that the current flows deeper into the skin as the distance between the source and sink electrode is increased. For instance, the current applied between 1-mm-spaced electrodes only reaches the papillary dermis. When the distance is increased to 6 mm, the current flows approximately 2.5 mm deep into the reticular dermis. As stated in (Åberg, 2004), the depth of current penetration is linearly dependent on the distance between the electrodes in a homogeneous medium. Hence, current penetration is approximately half the distance between the electrodes. However, in an inhomogeneous medium, where the upper layers are less conductive with a lower relative permittivity than the bottom layers, the current distribution is also frequency dependent.

2.7 Conclusion

We have described a new hybrid modeling approach used to develop a complete 3-D FEM model of the skin with cellular level details. This skin hybrid model was developed to avoid meshing narrow spaces such as membranes and the extracellular fluid. Meshing these thin structures with a standard mesh generation software increases the required number of mesh elements by a factor of one to ten thousands compared to the new hybrid modeling approach. The increased number of elements leads to a reduced number of cells that can be assembled into a bricked segment before computing limitations are reached. With this modeling approach, a larger number of cells were assembled into segments to approximate the electrical properties of each epidermis sublayer. As demonstrated in a previous study (Walker *et al.*, 2002), electrical properties are better approximated by bricked segments comprising a larger number of cells as they become more independent of the number of cells and their arrangement. This results in a better electrical conductivity approximation for each epidermis sublayer and hence a more realistic skin model as confirmed by experimental data published in the literature (Miklavčič *et al.*, 2006).

This skin model was also used to assess the depth of field of an EIT system for frequencies ranging from 0.1 to 1000 kHz. Results presented in section 2.5 show that the current density through the dermis increases at higher frequencies. This is in good agreement with previous studies and may be explained by the highly resistive layer of dead cells and numerous tight junctions in the upmost stratified layers of the skin. At higher frequencies, cell membranes and tight junctions become short-circuited allowing the current to penetrate the dermis more freely. Furthermore, results show that for higher frequencies, the current flow is relatively similar for the dysplastic nevus and *in situ* melanoma. This suggests that lower frequencies, with an upper limit of around 10 kHz, are more useful for distinguishing benign from malignant cutaneous tissues. The depth of field is also dependent on the distance between the current injection electrodes. The current penetrates deeper into the skin as the distance between the electrodes is increased. A smaller distance between the electrodes will result in a lower current penetration but an increased current density.

These results suggest that the operating frequency range of an EIT system should cover low frequencies up to an upper limit of around 10 kHz to obtain useful information from all skin layers and to discriminate different types of lesions. Simulations also stress the importance of providing the system with a probe comprising several electrodes (for instance a matrix of 8×8 electrodes). Since the current flows deeper into the skin as the distance between the electrodes is increased, adjacent current injection electrodes would be used to visualize superficial skin layers with high resolution, while information from deeper layers

would be acquired by applying current between more distant electrodes. The depth of field could be easily changed with such an electrode matrix to visualize all skin layers.

In this study, lesions have been characterized using pathology-associated changes of cellular morphological parameters. A more elaborate approach would also consider the changes associated with cellular electrical parameters since cancer cells have, for instance, altered lipid and sterol content, different membrane composition, increased sodium as well as lower potassium concentration (Haltiwanger, 2003). While cancer cell electrical parameters would be a great addition to the model, we found no published data for the electrical parameters of cancer cells.

In the near future, this FEM model will be used to optimize the design of an EIT system dedicated to skin cancer detection. Besides the depth of field, impedance sensitivity analysis will be performed for different operating frequencies, measurement strategies and lesion types. After the EIT system has been built and measurements have been performed on actual lesions, the 3-D FEM model will also be useful for validating physiological hypotheses to explain the observed impedance signature for each lesion type.

CHAPITRE 3

An EIT Reconstruction Algorithm Adapted for Skin Cancer Imaging

Auteurs :

Alzbeta E. Hartinger, Robert Guardo et Hervé Gagnon

Institut de Génie Biomédical

École Polytechnique de Montréal

Montréal, H3T 1J4, Canada

Courriel : alzbeta.hartinger@polymtl.ca

Soumis pour publication dans :

IEEE Transactions on Biomedical Engineering

(10 août 2012)

3.1 Abstract

To assist physicians in early diagnosis of skin cancer and reduce the risk of developing metastases, electrical impedance tomography (EIT) is a promising biomedical technique. EIT is an imaging technique for visualizing the conductivity distribution of a body region. 3-D images are reconstructed from voltage measurements acquired with a handheld probe by solving Maxwell's equations using a finite element method and an optimization algorithm. EIT image reconstruction is an ill-conditioned inverse problem since only boundary voltage measurements are used. In dermatology applications, ill-conditioning of the problem is even worse since voltage measurements are acquired from a planar electrode topology. Regularization techniques are therefore essential to reconstruct accurate conductivity images. Several EIT image reconstruction methods have been proposed in the literature such as truncated singular value decomposition (TSVD), Tikhonov based approaches, or the maximum *a posteriori* (MAP) algorithm. While in general, these methods properly reconstruct conductivity perturbations, 3-D images reconstructed from data acquired with a planar electrode topology include numerous and large artifacts. To solve this problem, this paper describes a reconstruction approach combining the TSVD method with the MAP algorithm with spatial filter prior to obtain smooth images while extracting the most reliable information from the measurements.

3.2 Introduction

Electrical impedance tomography (EIT) is an imaging technique that provides conductivity distribution images of a body section by measuring voltages produced by small amplitude currents applied through surface electrodes (Holder, 2005). 3-D images are obtained from these measurements by solving Maxwell's equations using a finite element method (FEM) and a reconstruction algorithm. A promising new clinical application of EIT is skin cancer screening (Narayanaswamy, 2006; Hartinger *et al.*, 2010). Skin lesions can be discriminated by EIT since the conductivity of malignant and benign tissues differs as a function of frequency (Walker *et al.*, 2003; Åberg, 2004). This results from gene mutations leading to cellular and physiological anomalies such as larger nuclear to cytoplasmic ratios and increased cell volumes with wider extracellular spaces (Haltiwanger, 2003).

3-D EIT image reconstruction is an ill-conditioned nonlinear inverse problem (Holder, 2005). Since surface electrodes are used, only boundary voltage measurements are available for the reconstruction process. These voltage measurements are highly sensitive to conductivity changes near the electrodes and their sensitivity decreases with distance. These large variations in sensitivity are responsible for the ill-conditioning of the problem. In most EIT

applications, such as lung or brain function monitoring (Frerichs, 2000; Coulombe *et al.*, 2005; Holder, 2005; Fabrizi *et al.*, 2006; Shi *et al.*, 2006; Hartinger *et al.*, 2009), electrodes are applied around the volume of interest (thorax or head). The sensitivity is therefore relatively uniform except in the medium center where it is greatly reduced. In the dermatology context, the ill-conditioning is even worse since measurements are performed with a planar electrode topology providing boundary voltage measurements only from the top of the volume of interest. Measurement sensitivity hence greatly decreases with depth leading to large image artifacts related to significant numerical instabilities.

Regularization techniques are therefore mandatory to reconstruct stable and accurate conductivity images. Most of these algorithms properly reconstruct 3-D images of conductivity perturbations which however include numerous artifacts that might be confused with actual conductivity perturbations. This paper analyses three widely-used EIT reconstruction algorithms: MAP with spatial filter prior (MAP-SFP) (Adler and Guardo, 1996; Hartinger *et al.*, 2007), truncated singular value decomposition (TSVD) (Clay and Ferree, 2002), and Newton’s One-Step Error Reconstructor (NOSER) (Cheney *et al.*, 1990; Adler *et al.*, 2009). We propose a reconstruction approach well-suited for dermatology applications that combines the advantages of the MAP and TSVD methods to obtain smooth images while extracting the most reliable information from the measurements. The proposed method is compared with the three previous algorithms by reconstructing images of conductive targets located at different positions. Improvements are quantified using four performance criteria.

3.3 Methods

3.3.1 Forward Problem

Reconstruction of conductivity distribution images requires solving an inverse problem which relies on a proper formulation of the forward problem. The forward problem consists in computing surface voltage measurements knowing the conductivity distribution of the medium, applied currents, and medium geometry. Using Maxwell’s equations with the proper hypotheses, the forward problem of EIT may be solved using a FEM approach (Soleimani *et al.*, 2005). FEM usually consists in subdividing a 3-D medium into tetrahedral elements inside which conductivity is assumed constant and voltage is considered linear (Reddy, 1993).

As described in a previous paper (Hartinger *et al.*, 2010), the complete FEM model [see figure 3.1] incorporates an electrode array and all skin layers with their corresponding impedance as a function of frequency. To obtain the complete model, a FEM model of a typical cell was first built for each epidermal sublayer [see figure 3.2]. Complex conductivities of cell structures were extracted from literature while geometrical parameters were obtained

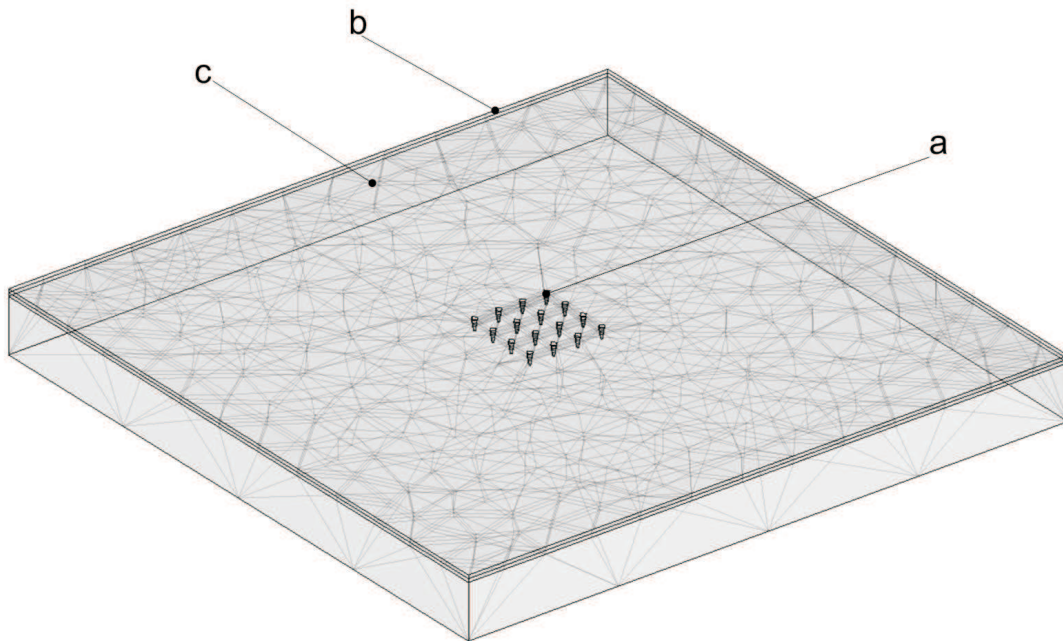


Figure 3.1 3-D FEM model of the skin including (a) electrode array, (b) epidermis comprising sublayers of stratified cells, and (c) dermis. A relatively coarse mesh is shown for illustration purposes.

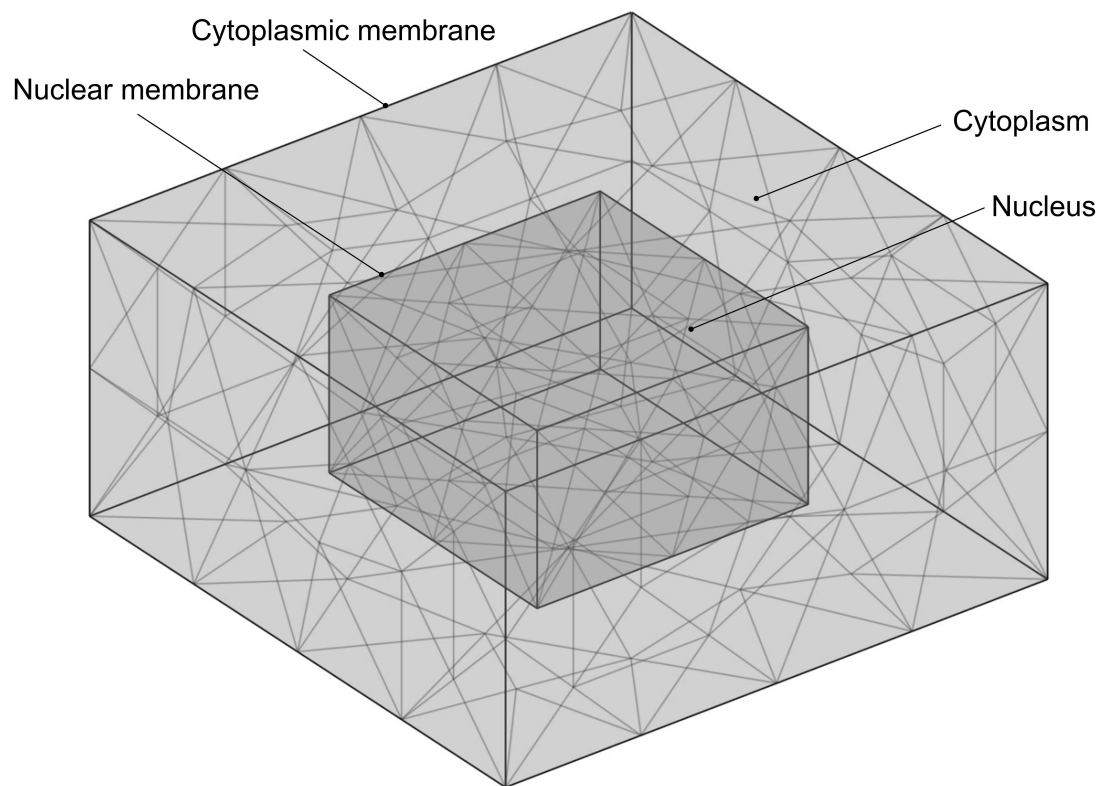


Figure 3.2 3-D FEM model of a cell including nucleus, cytoplasm, as well as nuclear and cytoplasmic membranes.

from histological images. To reduce computing time and memory usage, cells were then assembled into bricked segments to obtain approximate values for the electrical properties of each epidermis sublayer. These values were incorporated into the complete FEM model which also includes a complete electrode model to properly account for electrode geometry and contact impedances. From such a FEM model, the forward problem can be formulated as

$$\mathbf{V} = \mathbf{f}(\boldsymbol{\sigma}) = \mathbf{Y}^{-1}\mathbf{I}, \quad (3.1)$$

where $\boldsymbol{\sigma}$ is the conductivity vector and \mathbf{Y} is the medium admittance matrix depending on $\boldsymbol{\sigma}$. \mathbf{I} and \mathbf{V} are vectors corresponding to current and voltage at each mesh node as well as every electrode surface (Adby, 1980).

Small conductivity differences are expected since difference images are reconstructed between suspicious cutaneous lesions and adjacent healthy skin to minimize measurement errors as well as inter-site and inter-patient impedance variations. A linear formulation between voltage data and conductivity distribution is therefore justified. Such a linearization is obtained by performing a Taylor series expansion of (3.1) around $\boldsymbol{\sigma}_0$:

$$(\mathbf{V} - \mathbf{V}_0) = \left. \frac{\partial \mathbf{f}(\boldsymbol{\sigma})}{\partial \boldsymbol{\sigma}} \right|_{\boldsymbol{\sigma}=\boldsymbol{\sigma}_0} (\boldsymbol{\sigma} - \boldsymbol{\sigma}_0), \quad (3.2)$$

which leads to the following compact matrix relation:

$$\mathbf{z} = \mathbf{H}\mathbf{x} + \mathbf{n}, \quad (3.3)$$

where \mathbf{x} is the conductivity variation vector, \mathbf{z} is the voltage measurement variation vector, \mathbf{n} is a measurement noise vector, and \mathbf{H} is the sensitivity of \mathbf{V} to $\boldsymbol{\sigma}$.

3.3.2 Image Reconstruction Algorithm

To solve the inverse problem and obtain the conductivity distribution of the medium from surface voltage measurements, the inverse of the Jacobian matrix \mathbf{H} must be computed. However, a large number of pixel conductivities (n) have to be reconstructed from a limited number of independent measurements (m) resulting in a severely ill-posed problem where $m \ll n$. Even for the special case where $m = n$, the problem remains ill-conditioned since only boundary voltage measurements are used for image reconstruction. The problem is even worse for dermatology applications where measurements are acquired only from the top surface of the volume of interest using a handheld probe comprising a matrix of electrodes disposed in a planar topology. Since voltage measurements are more sensitive to conductivity variations near the electrodes and their sensitivity decreases rapidly with distance, the

problem is severely ill-conditioned. These large variations in sensitivity are reflected by a Jacobian matrix with a very high condition number responsible for numerical instabilities during the inversion process which produces significant image artifacts especially in regions distant from the electrodes.

Regularization techniques are therefore mandatory to obtain reliable and accurate conductivity distribution images. In EIT, two types of methods are generally used: projection approaches such as TSVD and prior methods (Kaipio *et al.*, 2000) such as Tikhonov regularization or the MAP algorithm.

TSVD: This method reduces the condition number of matrix \mathbf{H} by singular value decomposition (Clay and Ferree, 2002). Since \mathbf{H} is a rectangular matrix where $m \leq n$, the singular value decomposition of \mathbf{H} is defined as:

$$\mathbf{H} = \mathbf{U} \mathbf{S} \mathbf{V}^T = \sum_{i=1}^m u_i s_i v_i^T, \quad (3.4)$$

where $\mathbf{U} = [u_1 \dots u_m]$ and $\mathbf{V} = [v_1 \dots v_n]$ are orthonormal matrices respectively comprising left and right singular vectors. $\mathbf{S} = \text{diag}(s_1 \dots s_m)$ is an $m \times n$ diagonal matrix whose diagonal elements ($s_1 \geq \dots \geq s_m \geq 0$) are singular values.

Figure 3.3 presents the singular values of Jacobian matrix \mathbf{H} for a configuration of 208 measurements. Close inspection of figure 3.3 shows an important difference between the largest and the smallest singular value which corresponds to a high condition number. The large variation observed around the 104th measurement results from the principle of current-voltage reciprocity. Reciprocal measurements are preserved in the measurement sequence for improved signal-to-noise ratio (SNR) and for monitoring of faulty electrodes (Hartinger *et al.*, 2009). To address the ill-conditioning of \mathbf{H} , only singular values larger than a given threshold are kept to obtain a well-conditioned matrix of rank k for which only the most reliable information is kept from the measurements. The threshold T_k at k singular values corresponds to the ratio between s_1 and s_k in decibels:

$$T_k = 20 \log_{10} \left(\frac{s_1}{s_k} \right). \quad (3.5)$$

The TSVD of \mathbf{H} at T_k is formulated as:

$$\mathbf{H}_k = \sum_{i=1}^k u_i s_i v_i^T, \quad k \leq m. \quad (3.6)$$

In practice, this threshold can be associated with the SNR of an EIT system that would not

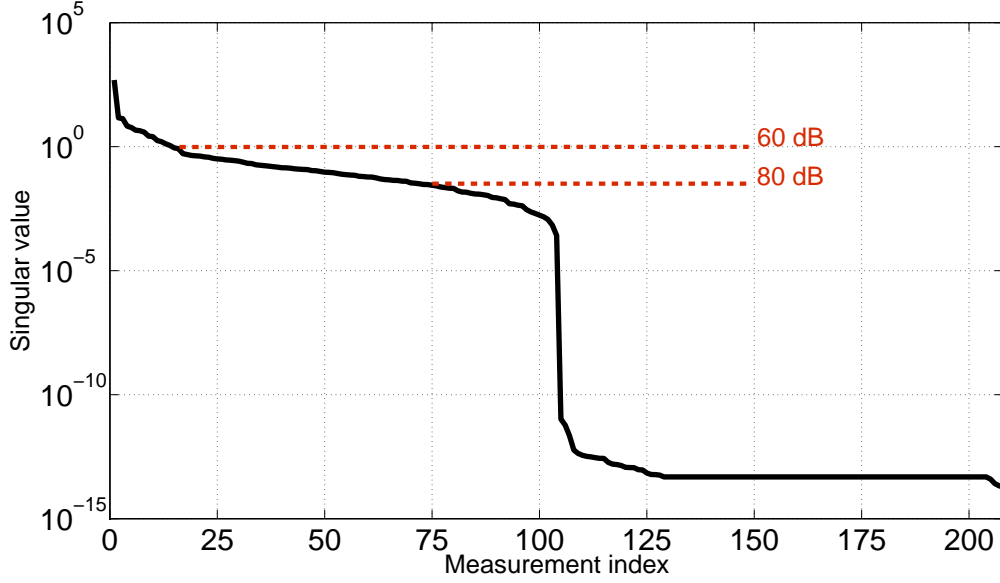


Figure 3.3 Singular values of Jacobian matrix \mathbf{H} for a configuration of 208 measurements.

be able to reliably acquire information whose threshold is above its SNR. Typical EIT systems exhibit SNR around 60 dB while high-performance systems can reach values slightly above 80 dB. Those two thresholds are shown in figure 3.3 to highlight the number of significant singular values for typical and high-performance EIT systems.

MAP: This algorithm is widely used in EIT to obtain time-difference images since it allows real-time image reconstruction and has been shown to be efficient and reliable. This method consists in computing the most probable conductivity distribution given the measurements and some prior information.

The most probable conductivity distribution given the voltage measurements corresponds to maximizing the probability density function of \mathbf{x} given \mathbf{z} . By applying Bayes formula, the MAP estimate may be represented as:

$$\hat{\mathbf{x}}_{\text{MAP}} = \arg \max_{\mathbf{x}} [f(\mathbf{x}|\mathbf{z})] = \arg \max_{\mathbf{x}} \left(\frac{f(\mathbf{z}|\mathbf{x})f(\mathbf{x})}{f(\mathbf{z})} \right), \quad (3.7)$$

which can be simplified as follows since $f(\mathbf{z})$ does not depend on \mathbf{x} :

$$\hat{\mathbf{x}}_{\text{MAP}} = \arg \max_{\mathbf{x}} [f(\mathbf{z}|\mathbf{x})f(\mathbf{x})]. \quad (3.8)$$

$f(\mathbf{z}|\mathbf{x})$ and $f(\mathbf{x})$ are defined using probabilistic hypotheses: $\mathbf{x} \sim N(\mathbf{0}, \mathbf{R}_x)$ and $\mathbf{n} \sim N(\mathbf{0}, \mathbf{R}_n)$, where $N(\boldsymbol{\mu}, \boldsymbol{\Gamma})$ is a multidimensional Gaussian distribution with $\boldsymbol{\mu}$ average and

$\mathbf{\Gamma}$ covariance matrix.

The MAP estimate can then be obtained as follows (Hartinger *et al.*, 2006):

$$\hat{\mathbf{x}}_{\text{MAP}} = \left(\mathbf{H}^T \mathbf{R}_n^{-1} \mathbf{H} + \lambda \mathbf{R}_x^{-1} \right)^{-1} \mathbf{H}^T \mathbf{R}_n^{-1} \mathbf{z}, \quad (3.9)$$

which may be expressed in compact form as:

$$\hat{\mathbf{x}}_{\text{MAP}} = \mathbf{B}(\mathbf{R}_n^{-1}, \mathbf{R}_x^{-1}, \lambda) \mathbf{z}. \quad (3.10)$$

In the previous equation, λ adjusts the weighting of the prior information on \mathbf{x} versus the compliance to the observed measurements \mathbf{z} . Its value is set according to the noise figure (NF) method previously described in (Graham and Adler, 2006). NF quantifies how the SNR at the input of the reconstruction process is degraded at the output:

$$\text{NF} = \frac{\text{SNR}_{\text{in}}}{\text{SNR}_{\text{out}}}, \quad (3.11)$$

where SNR_{in} corresponds to the voltage measurements while SNR_{out} is associated with the conductivity image. Ideal NF values are around one to avoid excessive SNR degradation or useless SNR amplification.

\mathbf{R}_n^{-1} is the inverse measurement noise covariance matrix which is set equal to an identity matrix. Finally, \mathbf{R}_x^{-1} is the inverse covariance matrix of \mathbf{x} . A standard choice for \mathbf{R}_x^{-1} is the identity matrix when a small conductivity variation is assumed (Adler *et al.*, 2009). Many other prior matrices \mathbf{R}_x^{-1} have been used in the literature such as the first- and second-order differential operators to respectively favor gradual changing or smooth conductivity distributions (Hua *et al.*, 1988). Another widely used approach is the NOSER algorithm where \mathbf{R}_x^{-1} is a positive diagonal matrix for which each diagonal value corresponds to the total sensitivity of a FEM element to all measurements (Cheney *et al.*, 1990; Adler *et al.*, 2009). \mathbf{R}_x^{-1} can also be characterized by a high-pass Gaussian filter to favor smooth conductivity distributions as described in (Adler and Guardo, 1996; Hartinger *et al.*, 2007).

3.4 Results and Discussion

3.4.1 Image Reconstruction

The aforementioned methods were compared for a planar electrode topology by computing 3-D difference images on a skin FEM model of dimensions $25 \times 25 \times 4$ mm. Images were reconstructed for a conductive spherical target located at four different positions: A: (12 500, 12 500, -650) μm , B: (12 500, 12 500, -1200) μm , C: (12 500, 10 000, -650) μm ,

and D: (12 500, 10 000, -1200) μm . The spherical target has a radius of 500 μm and twice the conductivity of the reference medium. Since difference images were reconstructed and correspond to conductivity variation between two sets of measurements, data simulated on a homogeneous skin model were used as reference. The 3-D model also includes an array of 4×4 microinvasive electrodes (Åberg *et al.*, 2005) characterized by tiny cones whose length and radius were 150 and 20 μm respectively.

Images were first obtained using the MAP algorithm defined by (3.9) with \mathbf{R}_x^{-1} equal to a high-pass Gaussian filter which we will refer thereafter as the MAP-SFP [see figure 3.4(a), figure 3.5(a)-(b), and figure 3.6(a)-(b)]. This algorithm has proved to be very efficient in the past for other clinical applications (Coulombe *et al.*, 2005). Images were then reconstructed with the TSVD approach defined by (3.6) in order to reconstruct images only from the most reliable information [see figure 3.4(b), figure 3.5(c)-(d), and figure 3.6(c)-(d)]. These two methods were then compared with the NOSER approach which is widely considered as a reference EIT reconstruction algorithm (Adler *et al.*, 2009) [see figure 3.4(c), figure 3.5(e)-(f), and figure 3.6(e)-(f)].

Close inspection of images reconstructed by the MAP-SFP method shows that targets are well reconstructed but are surrounded by large image artifacts. This is mainly due to the fact that voltage measurements are less sensitive to conductivity variations distant from the electrodes. Compared to the previous method, images reconstructed by the TSVD algorithm show an important reduction of artifacts far from the electrodes. However, numerous small artifacts appear in the vicinity of the electrodes since no smoothing is performed to minimize these imperfections. Images reconstructed with the NOSER approach also exhibit an important reduction in image artifacts in regions far from the electrodes since the sensitivity of every element is taken into account. However, some artifacts are visible in the vicinity of the electrodes since the prior assumes no correlation between neighboring FEM elements.

To minimize image artifacts while reliably reconstructing the conductive target, the MAP-SFP method was combined with the TSVD method to keep only the most reliable information while smoothing the image. Images were reconstructed using (3.9) where \mathbf{H} was replaced with a truncated version \mathbf{H}_k , defined by (3.6), where only the k singular values larger than a threshold are preserved. We refer thereafter to this combined method as the TSVD-MAP approach.

To identify the optimal number of singular values, images were reconstructed with NF equal to one and for different thresholds T_k defined by (3.5). Figure 3.7 presents images reconstructed with a threshold of 80, 85, 87, and 90 dB. While figure 3.7(a) presents good image quality, figure 3.7(b) represents the best compromise since it contains fewer artifacts and a larger number of singular values are considered in the reconstruction process. Close

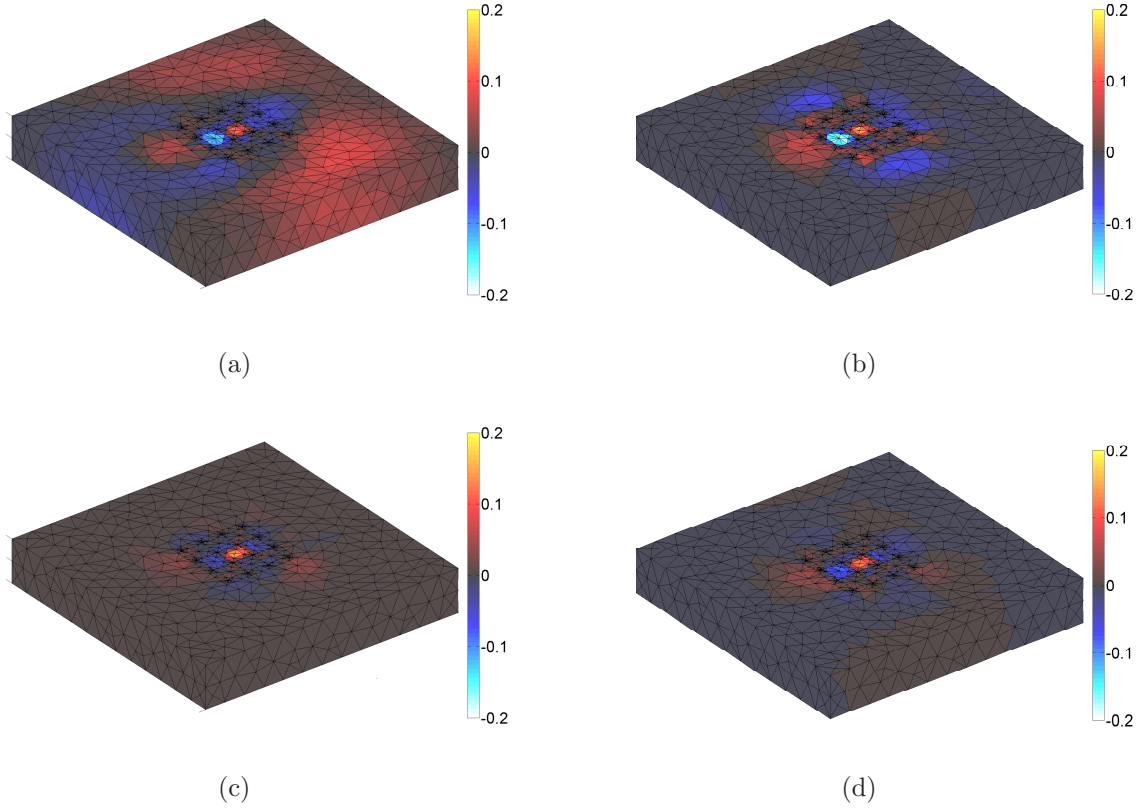


Figure 3.4 3-D skin model showing the conductivity distribution of a conductive target centered at $(12\ 500, 12\ 500, -650)\ \mu\text{m}$. Images are reconstructed using the (a) MAP-SFP, (b) TSVD, (c) NOSER, and (d) TSVD-MAP methods. Warmer colors are associated with an increase in conductivity while cooler colors correspond to a decrease.

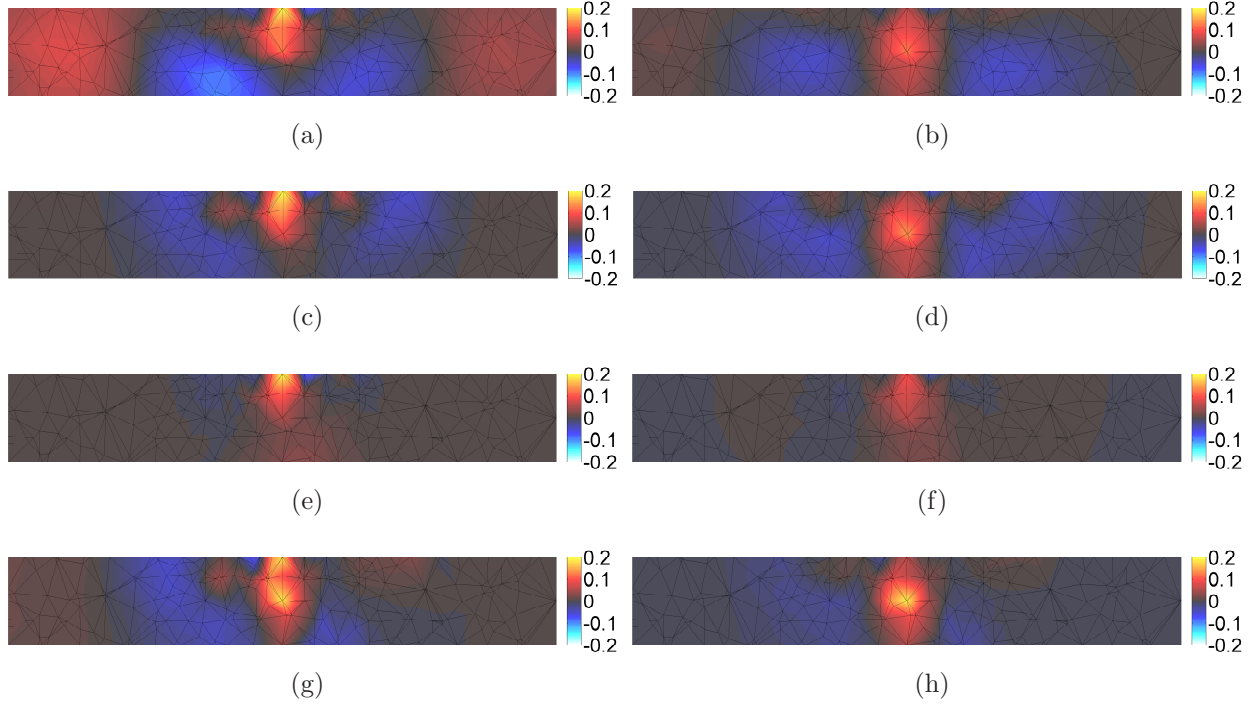


Figure 3.5 Transverse section of the skin model showing the conductivity distribution of a conductive spherical target using the (a)-(b) MAP-SFP, (c)-(d) TSVD, (e)-(f) NOSER, and (g)-(h) TSVD-MAP methods. In (a), (c), (e), and (g), theoretical target is centered at $(12\ 500, 12\ 500, -650)\ \mu\text{m}$. In (b), (d), (f), and (h), theoretical target is located deeper in the medium and centered at $(12\ 500, 12\ 500, -1200)\ \mu\text{m}$. Warmer colors are associated with an increase in conductivity while cooler colors correspond to a decrease.

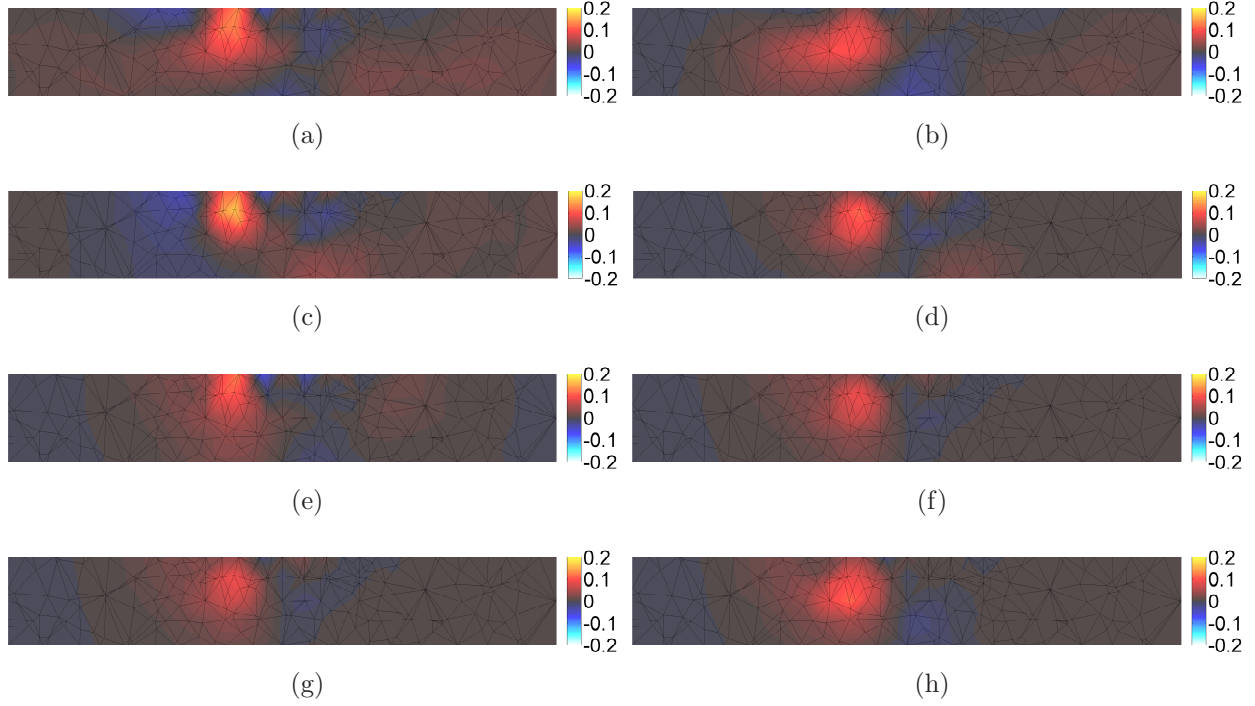


Figure 3.6 Transverse section of the skin model showing the conductivity distribution of a conductive spherical target using the (a)-(b) MAP-SFP, (c)-(d) TSVD, (e)-(f) NOSER, and (g)-(h) TSVD-MAP methods. In (a), (c), (e), and (g), theoretical target is centered at $(12\ 500, 10\ 000, -650)\ \mu\text{m}$. In (b), (d), (f), and (h), theoretical target is located deeper in the medium and centered at $(12\ 500, 10\ 000, -1200)\ \mu\text{m}$. Warmer colors are associated with an increase in conductivity while cooler colors correspond to a decrease.

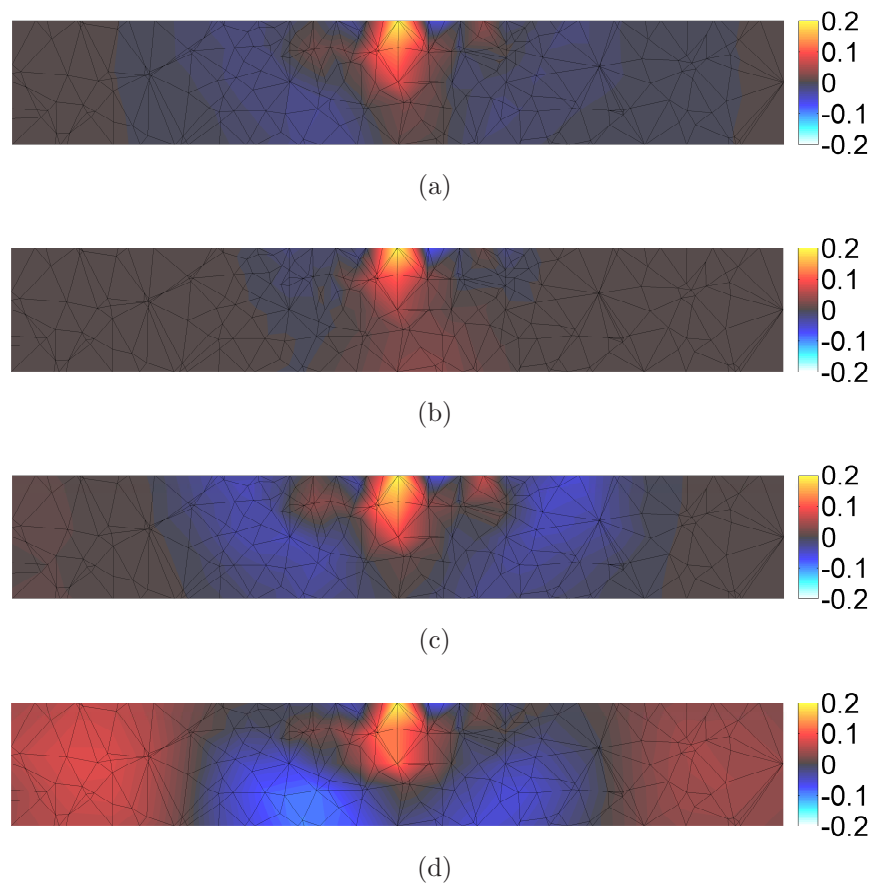


Figure 3.7 Images reconstructed with the TSVD-MAP method for a singular value threshold of (a) 80 dB, (b) 85 dB, (c) 87 dB, and (d) 90 dB. Warmer colors are associated with an increase in conductivity while cooler colors correspond to a decrease.

inspection of figure 3.7(c)-(d) shows large image artifacts since not enough singular values were truncated resulting in a Jacobian matrix with a very large condition number. An 85 dB threshold therefore represents the best compromise to keep as much information as possible while minimizing image artifacts. Furthermore, this threshold value is within the range of high performance EIT systems that achieve nowadays SNRs of 80-85 dB (Rafiei-Naeini and McCann, 2008).

As previously mentioned, the ideal NF is around one to preserve SNR in the reconstruction process. To visualize the effect of NF, figure 3.8 presents images reconstructed with a T_k of 85 dB for different NF: 2, 1, 0.5, and 0.1. The conductive target is well reconstructed but surrounded by small artifacts for an NF of 2 [see figure 3.8(a)]. As NF is decreased to 1, λ increases, giving more weight to the prior information which filters these imperfections improving image quality [see figure 3.8(b)]. With increased filtering at lower NF values, the target amplitude is attenuated [see figure 3.8(c)] until the image becomes completely flat [see figure 3.8(d)].

Visualization of figure 3.4(d) and figure 3.5(g)-(h) shows the conductive targets reconstructed using the proposed TSVD-MAP approach with a significant improvement in image quality compared to the previous methods. In figure 3.6(g)-(h), the improvement in image quality is less pronounced since the reconstructed targets are distant from the electrodes. Since the target is located in a low sensitivity area resulting in blurred images, performance differences between the four algorithms are less visually obvious.

3.4.2 Performance Criteria

In order to quantify the improvement and objectively compare the reconstruction methods, four performance criteria were defined from equations described in (Adler *et al.*, 2009) that we adapted to 3-D imaging. First, for each reconstructed image $\hat{\mathbf{x}}$, a binary image $\hat{\mathbf{x}}_{1/4}$ is computed where ones correspond to elements of $\hat{\mathbf{x}}$ whose conductivity is higher than one-fourth the maximum of $\hat{\mathbf{x}}$. The four performance criteria are defined in the following paragraphs:

- *Position error* (PE) represents the error between the center of gravity of the $\hat{\mathbf{x}}_{1/4}$ image and the theoretical target position. PE should be minimal to accurately represent the target location and is computed by:

$$PE = g_t - g_{1/4}, \quad (3.12)$$

where g_t is the center of gravity of the target and $g_{1/4}$ corresponds to the center of gravity of the $\hat{\mathbf{x}}_{1/4}$ image.

- *Resolution* (RES) is the cube root of the ratio of the binary image volume, $V_{1/4}$, to

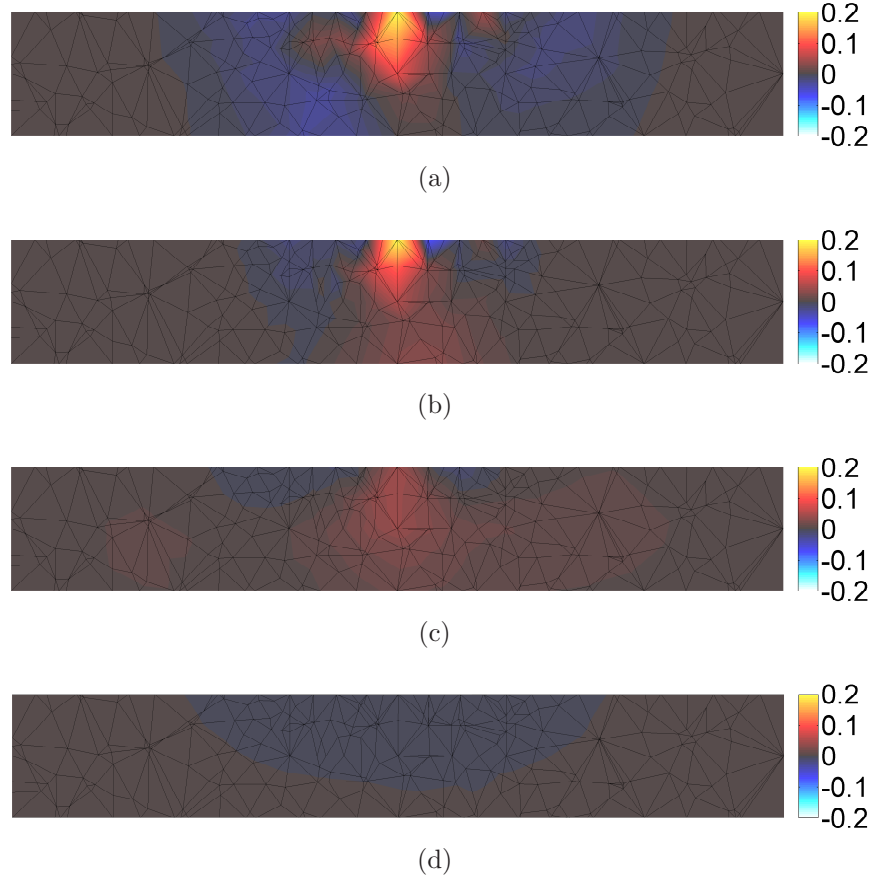


Figure 3.8 Images reconstructed with the TSVD-MAP method for an NF of (a) 2, (b) 1, (c) 0.5, and (d) 0.1. Warmer colors are associated with an increase in conductivity while cooler colors correspond to a decrease.

the medium volume, V_0 . RES must be minimal to properly discriminate small targets. To compute RES, the following relation is used:

$$\text{RES} = \sqrt[3]{\frac{V_{1/4}}{V_0}}. \quad (3.13)$$

- *Shape deformation* (SD) corresponds to the fraction of the target in the binary image located outside a sphere, S , of the same volume, $V_{1/4}$, and centered at $g_{1/4}$. SD should be low for minimal image distortion artifacts. SD is defined as:

$$\text{SD} = \frac{\sum_{e \notin S} (V_{1/4_e} \hat{\mathbf{x}}_{1/4_e})}{V_{1/4}}, \quad (3.14)$$

where e represents the element number.

- *Ringing* (RNG) measures the ratio of opposite sign conductivity outside the aforementioned sphere S to the total conductivity inside the sphere. RNG should also be minimal for better image interpretation. RNG is obtained by the following equation:

$$\text{RNG} = \frac{\sum_{e \notin S \& \hat{\mathbf{x}}_e < 0} (V_e \hat{\mathbf{x}}_e)}{\sum_{e \in S} (V_e \hat{\mathbf{x}}_e)}. \quad (3.15)$$

Table 3.1 presents PE, RES, SD, and RNG computed for each 3-D image obtained with the MAP-SFP, TSVD, NOSER, and TSVD-MAP methods shown in figure 3.4, figure 3.5, and figure 3.6. Columns A, B, C, and D correspond to different target positions as specified in the legend of table 3.1. Results show that mean values for all performance criteria have improved for the TSVD-MAP image reconstruction method. Close inspection of table 3.1 indicates that RES tends to increase from position A to D for each method and that the smallest

Table 3.1 Performance Criteria

	MAP-SFP				TSVD				NOSER				TSVD-MAP			
	A	B	C	D	A	B	C	D	A	B	C	D	A	B	C	D
PE	0.5232	0.6310	0.6096	0.6781	0.2774	0.6123	0.4921	0.5103	0.3778	0.3811	0.4978	0.5214	0.2378	0.3808	0.4851	0.4917
RES	0.4706	0.4665	0.4724	0.4979	0.2126	0.2451	0.3024	0.4101	0.2438	0.2580	0.4821	0.3566	0.1841	0.2091	0.2831	0.3238
SD	0.8887	0.8984	0.9623	0.9978	0.8218	0.9121	0.9342	0.9723	0.8237	0.9871	0.9133	0.9942	0.3658	0.4392	0.5354	0.8281
RNG	4.0557	4.6291	4.6678	4.5856	2.5102	2.2345	2.8530	2.9043	2.2751	2.3961	2.3856	2.8939	0.7408	0.8875	1.2413	2.8707

Target theoretical positions: A: (12 500, 12 500, -650) μm , B: (12 500, 12 500, -1200) μm , C: (12 500, 10 000, -650) μm , and D: (12 500, 10 000, -1200) μm .

improvements are made for position D. This results from reduced measurement sensitivity with distance from the electrodes leading to blurred images for all methods. Furthermore, results show smaller SD for the combined approach which may be explained by the isotropic spatial filter which favors reconstruction of spherical inclusion since cut-off frequencies are the same along all axes. Table 3.1 also indicates that the most significant improvement for the TSVD-MAP method was related to RNG which corresponds to large opposite-sign artifacts surrounding the conductive target. Mean RNG decreased by 68% compared to the MAP-SFP method, 67%, to the TSVD approach, and 41%, to the NOSER algorithm. This may be explained by the fact that the TSVD-MAP method extracts the most reliable information from the measurements and filters any remaining image artifact.

3.5 Conclusion

In this paper, a combined reconstruction algorithm applied to 3-D EIT imaging of the skin with planar electrode topology was described. This method combines the TSVD method with MAP-SFP to obtain smooth images from the most reliable data information. Since in dermatology applications, measurements are acquired from a planar electrode topology, the problem is severely ill-conditioned. The ill-conditioning of the Jacobian matrix \mathbf{H} was addressed by replacing this matrix in (3.9) with a truncated version \mathbf{H}_k where only the k singular values larger than an 85 dB SNR threshold were kept. The proposed method therefore requires setting two parameters to obtain optimal images. T_k for selecting the optimal number k of singular values and λ for proper weighting between prior information on \mathbf{x} and compliance to the observed measurements \mathbf{z} .

Most reconstruction algorithms have a single hyperparameter that must be adjusted to obtain high-quality images. The actual values and units of this hyperparameter can rarely be associated with tangible quantities that are directly related to the physical context. Optimal hyperparameter values are usually found using approaches such as: heuristic, L-curve, or generalized cross-validation (Graham and Adler, 2006). Although two hyperparameters have to be set in the TSVD-MAP method, they are related to tangible quantities: the SNR of the acquisition system and the degradation of SNR through the image reconstruction process. Safe initial values for reconstructing good images with the proposed algorithm are a T_k equal to the SNR of the EIT system and an NF equal to one. These values can then be fine-tuned to optimize image quality.

Results show that conductive targets were well reconstructed without large or numerous image artifacts associated with other methods. The effectiveness of the method was compared to the MAP-SFP, TSVD, and NOSER approaches. Images with the TSVD-MAP method

showed general improvement in all performance criteria. Results therefore suggest that this algorithm is well suited for the dermatology context and might also work well for other clinical or geological applications where 3-D images are computed from data acquired with planar or more general electrode topologies.

CHAPITRE 4

Real-Time Management of Faulty Electrodes in Electrical Impedance Tomography

Auteurs :

Alzbeta E. Hartinger, Robert Guardo, Andy Adler et Hervé Gagnon

Institut de Génie Biomédical
École Polytechnique de Montréal
Montréal, H3T 1J4, Canada
Courriel : herve.gagnon@polymtl.ca

Publié dans :

IEEE Transactions on Biomedical Engineering

Référence :

IEEE Trans. Biomed. Eng. (2009) **56:2** 369 - 377

4.1 Abstract

Completely or partially disconnected electrodes are a fairly common occurrence in many EIT clinical applications. Several factors can contribute to electrode disconnection: patient movement, perspiration, manipulations by clinical staff, and defective electrode leads or electronics. By corrupting several measurements, faulty electrodes introduce significant image artifacts. In order to properly manage faulty electrodes, it is necessary to: 1) account for invalid data in image reconstruction algorithms and 2) automatically detect faulty electrodes. This paper presents a two-part approach for real-time management of faulty electrodes based on the principle of voltage-current reciprocity. The first part allows accounting for faulty electrodes in EIT image reconstruction without *a priori* knowledge of which electrodes are at fault. The method properly weights each measurement according to its compliance with the principle of voltage-current reciprocity. Results show that the algorithm is able to automatically determine the valid portion of the data and use it to calculate high quality images. The second part of the approach allows automatic real-time detection of at least one faulty electrode with 100% sensitivity and two faulty electrodes with 80% sensitivity enabling the clinical staff to fix the problem as soon as possible to minimize data loss.

4.2 Introduction

Electrical impedance tomography (EIT) is a biomedical technique for imaging the electrical conductivity distribution of a body section. EIT systems generally use 16 or more body surface electrodes to measure voltages produced while applying low-amplitude sinusoidal currents. These voltage measurements are then converted to conductivity images by solving a regularized inverse model typically formulated on a finite-element mesh.

Completely or partially disconnected electrodes are a fairly common occurrence in many EIT clinical applications. While completely detached electrodes correspond to infinite contact impedance, partial disconnections are associated with electrodes which are physically attached but with high contact impedance. Many factors can contribute to electrode disconnection: patient movement, perspiration, manipulations by clinical staff, and defective electrode leads or electronics. By corrupting several measurements, faulty electrodes introduce significant image artifacts. In all EIT applications, proper management of faulty electrodes is therefore mandatory and should include 1) accounting for invalid data in image reconstruction algorithms and 2) faulty electrode detection.

In long-term cardiopulmonary monitoring at the bedside (Frerichs, 2000; Coulombe *et al.*, 2005), electrode faults should be signaled to the clinical staff as soon as possible to minimize data loss. However, a rare condition could have occurred while electrodes were

still at fault requiring coherent image reconstruction from the partially corrupted data. For epileptogenic zone localization (Holder, 2005; Fabrizi *et al.*, 2006), patients are monitored for extended periods awaiting seizures during which the probability of electrodes becoming partially detached momentarily is fairly high. Since electrode disconnections cannot be fixed during data acquisition, reconstruction algorithms must properly account for partially invalid data. Some applications, such as skin cancer detection (Narayanaswamy, 2006), require an electrode matrix mounted at the tip of a handheld measurement probe. While a large portion of the electrodes will interface properly with the skin, others will have high contact impedance. This could result from an unusual 3-D lesion morphology, localized skin hyperkeratosis, or a misfit of the electrode array to the investigated body part that would prevent some electrodes from properly touching the skin.

So far, two methods have been described in the literature for managing faulty electrodes. Adler (2004) modified the measurement noise covariance matrix in the maximum *a posteriori* (MAP) reconstruction algorithm to compensate for invalid data from disconnected electrodes. However, the method is not applicable by itself in clinical practice since it requires *a priori* knowledge of the faulty electrodes. For this purpose, Asfaw and Adler (2005) proposed an algorithm for automatic detection of one erroneous electrode. Images are reconstructed by the previous algorithm while supposing each electrode successively disconnected. These image reconstructions are then used to estimate the supposed invalid data which is compared to the actual measurements to confirm or infirm the faulty electrode hypothesis. Although reliable for its intended purpose, the method cannot properly handle multiple disconnections. Furthermore, it is not applicable in real time since it requires an extensive number of calculations.

To circumvent these problems, this paper presents a complete real-time management method for partially and completely disconnected electrodes. The proposed approach is based on the principle of voltage-current reciprocity and includes: 1) accounting for invalid data in image reconstruction algorithms and 2) faulty electrode detection.

4.3 Principle of Voltage-Current Reciprocity

The principle of voltage-current reciprocity states that data acquired with an excitation and measurement pair of electrodes is equivalent, under ideal conditions, to the data obtained by inverting the electrode pairs (Geselowitz, 1971). Figure 4.1 illustrates the *adjacent-drive adjacent-measurement* protocol implemented in our system (Hartinger *et al.*, 2006) where the current flow is indicated by arrows and the measurement pair by a voltmeter. Since our system uses $N = 16$ body surface electrodes, $N(N - 3) = 208$ measurements are acquired

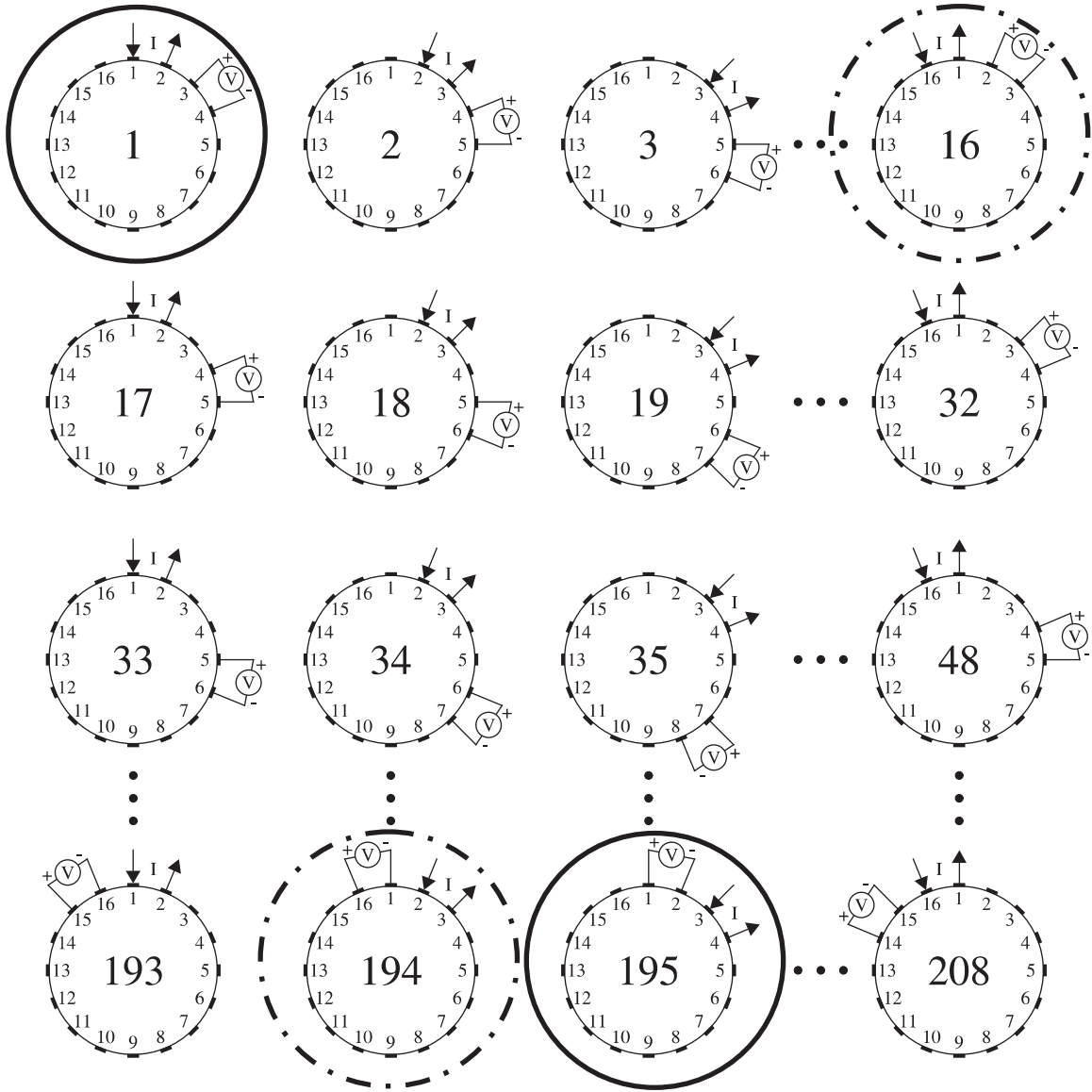


Figure 4.1 Measurement sequence used in our system. One example of reciprocal measurements is outlined by (—) circles while another is highlighted by (---).

among which only half are independent due to the principle of voltage-current reciprocity. One example of reciprocal measurements is outlined in figure 4.1 by continuous (—) circles (measurements 1 and 195) while another is outlined by dash-dotted (---) circles (measurements 16 and 194).

In the case of faulty electrodes, the affected measurements will obviously not respect the voltage-current reciprocity principle. When the erroneous electrode is part of the excitation pair, no current will flow through the faulty electrode while some current may be applied by the properly connected electrode if the current sources are designed as single-ended. When the faulty electrode is part of the measurement pair, inconsistent data will be acquired since one input of the differential amplifier is floating. In all of the above instances, the voltage-current reciprocity principle will not be respected. This characteristic will be used later to pinpoint erroneous measurements in the proposed two-step faulty electrode management method.

4.4 Accounting for Invalid Data in Image Reconstruction Algorithms

In order to automatically account for invalid data, we propose an extension of the maximum *a posteriori* (MAP) approach of Adler (2004). The MAP algorithm requires a linearized formulation of the forward problem which is obtained by solving Maxwell's equations using the finite element method (FEM) (Reddy, 1993). The FEM model typically consists of a triangular or tetrahedral mesh representation of the medium where conductivity is assumed constant inside each element and a piecewise linear interpolation is used to approximate the voltage distribution inside the medium. Such a FEM model will result in the following matrix formulation of the forward problem:

$$\mathbf{V} = \mathbf{f}(\boldsymbol{\sigma}) = \mathbf{Y}^{-1}\mathbf{I} \quad (4.1)$$

where \mathbf{V} represents the surface voltage measurement vector, $\boldsymbol{\sigma}$ the conductivity distribution vector, \mathbf{I} the current intensity vector, and \mathbf{Y} is the medium admittance matrix that depends on $\boldsymbol{\sigma}$.

The preceding equation is linearized around a reference conductivity distribution vector $\boldsymbol{\sigma}_0$ using a Taylor series expansion

$$\underbrace{(\mathbf{V} - \mathbf{V}_0)}_{\mathbf{z}} = \underbrace{\frac{\partial \mathbf{f}(\boldsymbol{\sigma})}{\partial \boldsymbol{\sigma}} \bigg|_{\boldsymbol{\sigma}=\boldsymbol{\sigma}_0}}_{\mathbf{H}} \underbrace{(\boldsymbol{\sigma} - \boldsymbol{\sigma}_0)}_{\mathbf{x}} \quad (4.2)$$

which is equivalent to the following matrix relation:

$$\mathbf{z} = \mathbf{H}\mathbf{x} + \mathbf{n}, \quad (4.3)$$

where \mathbf{z} is the voltage measurement change vector, \mathbf{H} the linear operator relating measurements to conductivity, \mathbf{x} the conductivity change vector, and \mathbf{n} the measurement noise vector.

The MAP solution is the most probable conductivity change vector \mathbf{x} given the observed voltage measurement change vector \mathbf{z} (Adler and Guardo, 1996) which corresponds to maximizing the probability density function of \mathbf{x} given \mathbf{z} :

$$\hat{\mathbf{x}}_{\text{MAP}} = \arg \max_{\mathbf{x}} [f(\mathbf{x}|\mathbf{z})]. \quad (4.4)$$

By applying Bayes' formula knowing that $f(\mathbf{z})$ is independent of \mathbf{x} , this relation becomes

$$\hat{\mathbf{x}}_{\text{MAP}} = \arg \max_{\mathbf{x}} \left(\frac{f(\mathbf{z}|\mathbf{x})f(\mathbf{x})}{f(\mathbf{z})} \right) = \arg \max_{\mathbf{x}} [f(\mathbf{z}|\mathbf{x})f(\mathbf{x})]. \quad (4.5)$$

To characterize $f(\mathbf{z}|\mathbf{x})$ and $f(\mathbf{x})$, the following probabilistic hypotheses are used: $\mathbf{x} \sim N(\mathbf{0}, \mathbf{R}_x)$ and $\mathbf{n} \sim N(\mathbf{0}, \mathbf{R}_n)$, where $N(\boldsymbol{\mu}, \boldsymbol{\Gamma})$ represents a multidimensional Gaussian distribution with $\boldsymbol{\mu}$ average and $\boldsymbol{\Gamma}$ covariance matrix.

By combining these hypotheses with (4.5), the final MAP estimate can be obtained (Hartinger *et al.*, 2007)

$$\hat{\mathbf{x}}_{\text{MAP}} = (\mathbf{H}^T \mathbf{R}_n^{-1} \mathbf{H} + \lambda \mathbf{R}_x^{-1})^{-1} \mathbf{H}^T \mathbf{R}_n^{-1} \mathbf{z} \quad (4.6)$$

$$= \mathbf{B}(\mathbf{R}_n^{-1}, \mathbf{R}_x^{-1}, \lambda) \mathbf{z}, \quad (4.7)$$

where λ controls the relative weighting of the $\hat{\mathbf{x}}_{\text{MAP}}$ mismatch against the *a priori* information and the observed measurements. Among all methods available to adjust λ , we selected the fixed noise figure method whose merit has been demonstrated by Graham and Adler (2006). \mathbf{R}_x^{-1} is set to $\mathbf{F}^T \mathbf{F}$ where the matrix \mathbf{F} is a high-pass filter used to amplify the undesired \mathbf{x} vector components that will be eliminated by the minimization process of the MAP algorithm. This approach penalizes reconstructed images with an unsmooth conductivity distribution (Adler and Guardo, 1996). Since noise is independent for each measurement, \mathbf{R}_n^{-1} can be represented as a diagonal matrix whose diagonal term $\mathbf{R}_n^{-1}(k, k)$ corresponds to $1/\sigma_{n,k}^2$ that represents the inverse of the k th measurement variance.

4.4.1 Methods for Selecting $\sigma_{n,k}^2$

In this paper, three methods for selecting $\sigma_{n,k}^2$ will be compared in section 4.6. Method 1 is the regular MAP algorithm which does not account for faulty electrodes (Adler and Guardo, 1996). Since in normal conditions, the noise distribution is considered homogeneous for each measurement, $\sigma_{n,k}^2$ is set to a constant value for every k . This is equivalent to replacing \mathbf{R}_n^{-1} by an identity matrix and incorporating the constant value for $\sigma_{n,k}^2$ inside the λ factor in (4.6).

Method 2 is the method proposed by Adler (2004) to account for faulty electrodes. When an electrode is partially or completely disconnected, every measurement performed using this electrode, either to apply current or measure voltage, will be suspicious and should not be taken into account during the image reconstruction process. The faulty electrodes have to be identified first, either by an operator or an automatic algorithm (Asfaw and Adler, 2005). Every measurement performed using one or more of the faulty electrodes is then identified as suspicious. For every suspicious measurement, $\sigma_{n,k}^2 \rightarrow \infty$ which is equivalent to setting $\mathbf{R}_n^{-1}(k, k)$ to zero and corresponds to a measurement whose variance is so great that the algorithm should not take it into account at all. For all other measurements, $\sigma_{n,k}^2$ is set to a constant value as in method 1. This method is easy to apply and works well but assumes that the faulty electrodes are known or can be easily identified automatically, which is rarely the case in clinical practice. Furthermore, this method applies an all or nothing approach where measurements are categorized in only two groups. Measurements performed with partially disconnected electrodes, whose contact impedance is simply higher than normal, must be arbitrarily treated either as suspicious or normal.

To circumvent these problems, we propose method 3 that can adjust $\sigma_{n,k}^2$ for partially or completely disconnected electrodes without *a priori* knowledge of the faulty electrodes. The first step of the method consists in comparing reciprocal EIT data vectors to identify erroneous measurements that do not comply with the principle of voltage-current reciprocity.

We define a reciprocal vector, \mathbf{V}_R , where every measurement of the EIT data signal \mathbf{V} is replaced by the reciprocal measurement obtained by inverting the excitation and measurement pair of electrodes. Both \mathbf{V} and \mathbf{V}_R are normalized by their maximum value and are therefore unitless. A quadratic reciprocity error vector \mathbf{e}^2 is then computed between \mathbf{V} and \mathbf{V}_R

$$\mathbf{e}^2 = (\mathbf{V} - \mathbf{V}_R)^2. \quad (4.8)$$

Figure 4.2(a) presents an EIT data signal \mathbf{V} acquired with our system on a resistor mesh phantom with four disconnected electrodes. Figure 4.2(b) and (c), respectively, shows the cor-

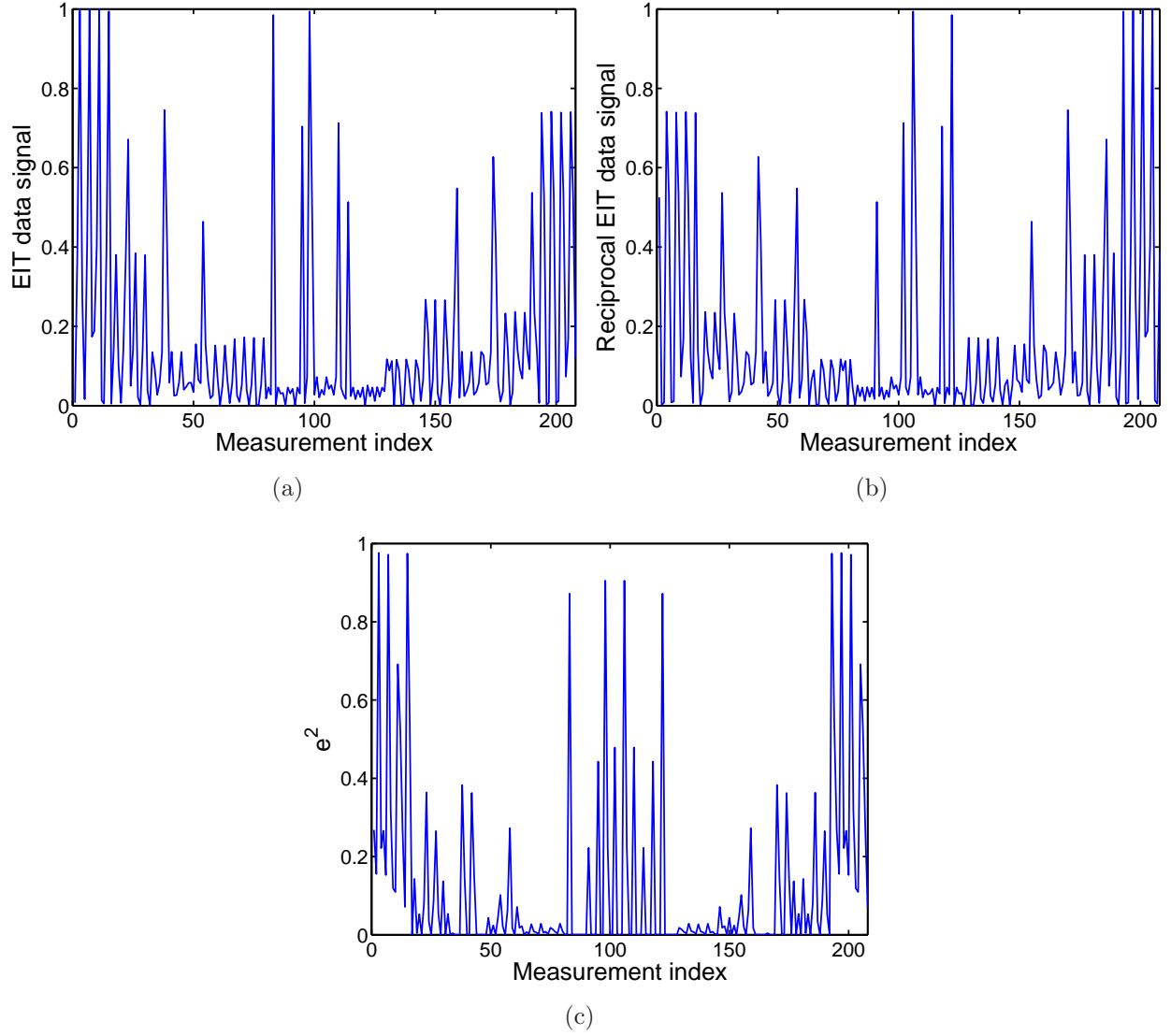


Figure 4.2 Computing process of the quadratic reciprocity error vector. (a) EIT data signal acquired on a circular resistor mesh phantom with electrodes 3, 7, 11, and 15 completely disconnected. (b) Corresponding reciprocal EIT signal. (c) Quadratic reciprocity error vector. EIT data were acquired using the measurement sequence illustrated in figure 4.1.

responding reciprocal EIT signal \mathbf{V}_R and the quadratic reciprocity error vector \mathbf{e}^2 . Figure 4.3 presents the same results as figure 4.2(c) but for four partially disconnected electrodes that were created by connecting 10 k Ω resistors in series with the electrode leads. Figure 4.2(c) and figure 4.3 show that the maximum quadratic reciprocity error is 0.19 for partially disconnected electrodes and reaches 0.98 for completely disconnected electrodes. The quadratic reciprocity error therefore reflects the precision of each measurement and can be used to adjust $\sigma_{n,k}^2$. A large quadratic error \mathbf{e}_k^2 should correspond to a large $\sigma_{n,k}^2$ and *vice versa*. To provide a smooth transition, we elected to use the following simple relation:

$$\sigma_{n,k}^2 = \exp\left(\frac{\mathbf{e}_k^2}{\tau}\right) \quad (4.9)$$

where τ is a unitless constant determined experimentally. The previous relation is illustrated in figure 4.4 by a dashed line for $\tau = 2.5 \times 10^{-7}$. Method 2 can also be formulated as a step function that is represented by a solid line. Close inspection shows that both methods are equivalent for extreme \mathbf{e}_k^2 values. Each diagonal element $\mathbf{R}_n^{-1}(k, k) = 1/\sigma_{n,k}^2$ is computed from the previous exponential equation which results in automatic management of both partially or completely disconnected electrodes. The following algorithm summarizes the three methods:

```

m = number of measurements
 $\mathbf{R}_x^{-1} = \mathbf{F}^T \mathbf{F}$  % where  $\mathbf{F}$  is a high-pass filter
 $\mathbf{R}_n^{-1} = \mathbf{0}_m$  % where  $\mathbf{0}_m$  is a zero-filled matrix

```

```

for k = 1 to m

```

```

    if Method == 1

```

```

         $\mathbf{R}_n^{-1}(k, k) = 1$ 

```

```

    else if Method == 2

```

```

        if measurement is suspicious

```

```

             $\mathbf{R}_n^{-1}(k, k) = 0$ 

```

```

        else

```

```

             $\mathbf{R}_n^{-1}(k, k) = 1$ 

```

```

    else if Method == 3

```

```

         $\mathbf{R}_n^{-1}(k, k) = \exp\left(-\frac{\mathbf{e}_k^2}{\tau}\right)$ 

```

```

B = B( $\mathbf{R}_n^{-1}$ ,  $\mathbf{R}_x^{-1}$ ,  $\lambda$ )

```

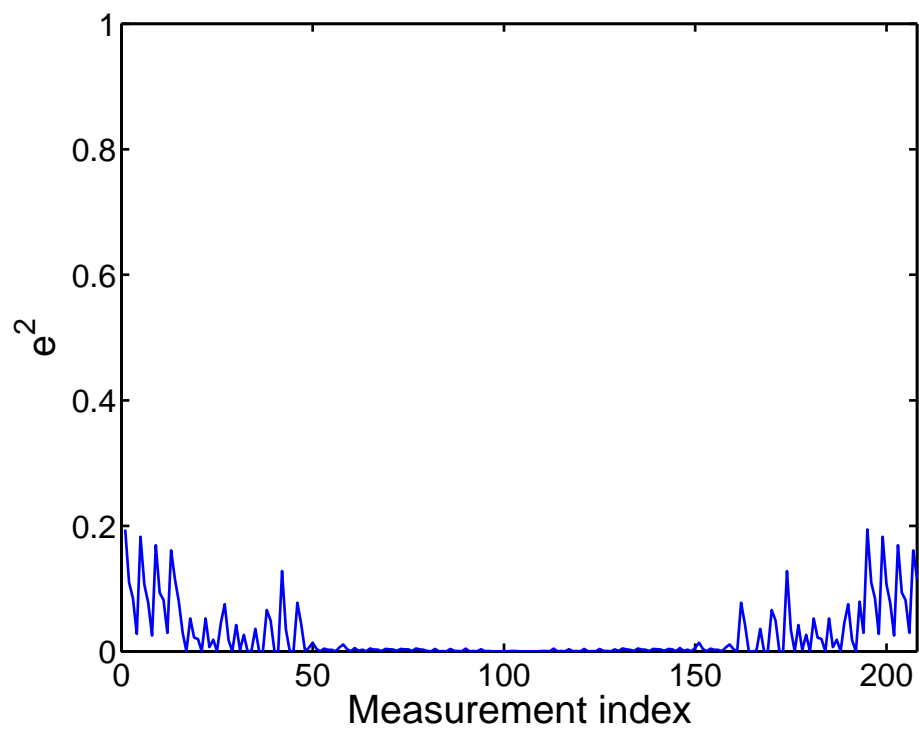


Figure 4.3 Quadratic reciprocity error vector for four partially disconnected electrodes (3, 7, 11, and 15).

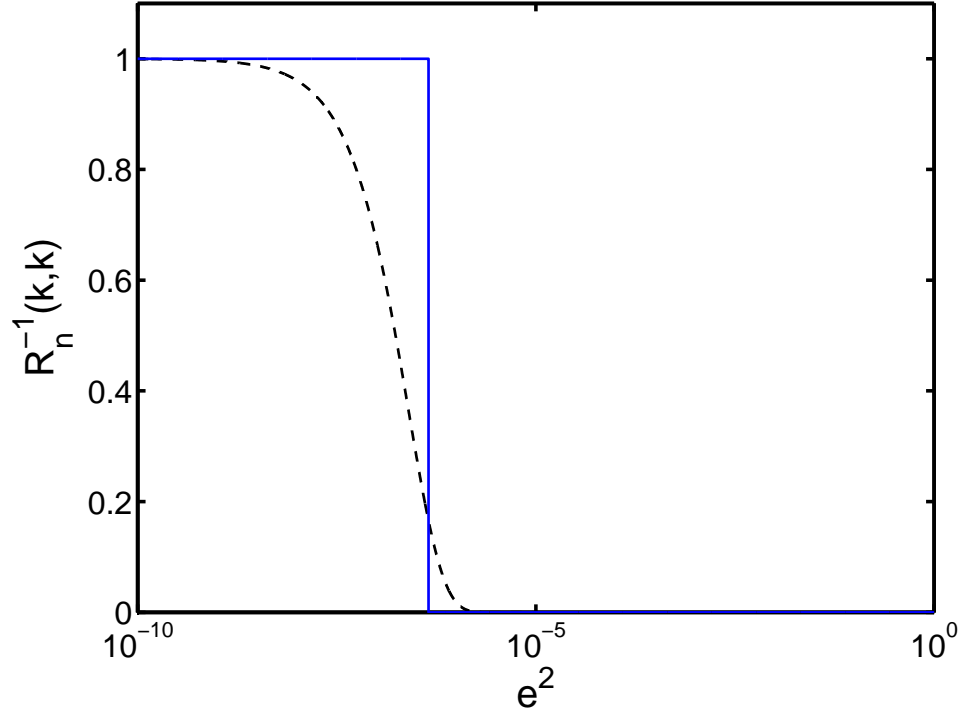


Figure 4.4 Exponential function $\exp(-e_k^2/\tau)$ (dashed line) used to modify the diagonal elements $\mathbf{R}_n^{-1}(k, k)$. Factor τ was determined experimentally and is equal to 2.5×10^{-7} .

4.5 Real-Time Detection of Faulty Electrodes

The proposed algorithm for real-time detection of poorly attached or completely disconnected electrodes is based on the principle of voltage-current reciprocity in a similar manner as method 3 from the previous section. The algorithm starts by computing the quadratic reciprocity error vector \mathbf{e}^2 between \mathbf{V} and \mathbf{V}_R using (4.8). The next step consists in computing a matrix, **AffectMeas**, which associates each electrode with the measurements in which it is involved.

```

n = number of electrodes
m = number of measurements

for i = 1 to n
  for k = 1 to m
    if  $k^{\text{th}}$  measurement involves  $i^{\text{th}}$  electrode
      AffectMeas(k,i) = 1
    else
      AffectMeas(k,i) = 0

```

A vector representing the total quadratic error for every electrode, **TQE**, is then computed and normalized, **TQEn**:

```

for i = 1 to n
  TQE(i) = 0
  for k = 1 to m
    TQE(i) = TQE(i) + AffectMeas(k,i) *  $\mathbf{e}^2(k)$ 

for i = 1 to n
  TQEn(i) = TQE(i) / max(TQE) * 100

```

Figure 4.5(a) presents an EIT data signal \mathbf{V} acquired with our system on a resistor mesh phantom when no electrode is disconnected. Figure 4.5(b) and (c), respectively, shows the corresponding quadratic reciprocity error vector \mathbf{e}^2 and normalized total quadratic error **TQEn**. Figure 4.6(a) presents the same results as figure 4.5(c) but with one faulty electrode. All scenarios where two electrodes are erroneous can be summarized by two typical cases: two non-adjacent [see figure 4.6(b)] and two adjacent [see figure 4.6(c)] faulty electrodes.

When no electrode is faulty, the quadratic reciprocity error for all measurements is small

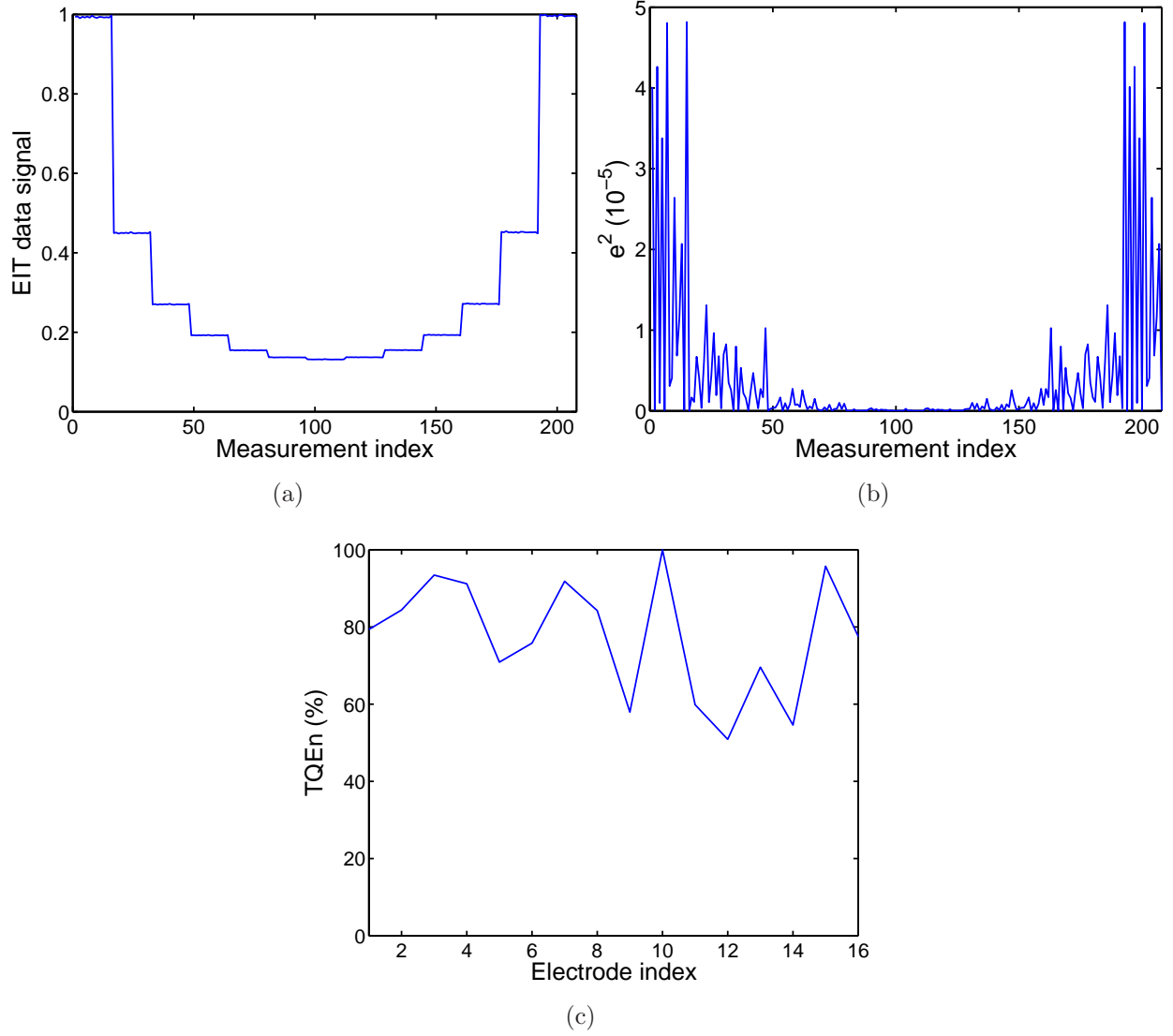


Figure 4.5 Illustration of the detection process when no electrode is disconnected. (a) Voltage measurement signal acquired on a circular resistor mesh phantom. (b) Corresponding quadratic reciprocity error vector. (c) Normalized total quadratic error (**TQEn**) in percentage.

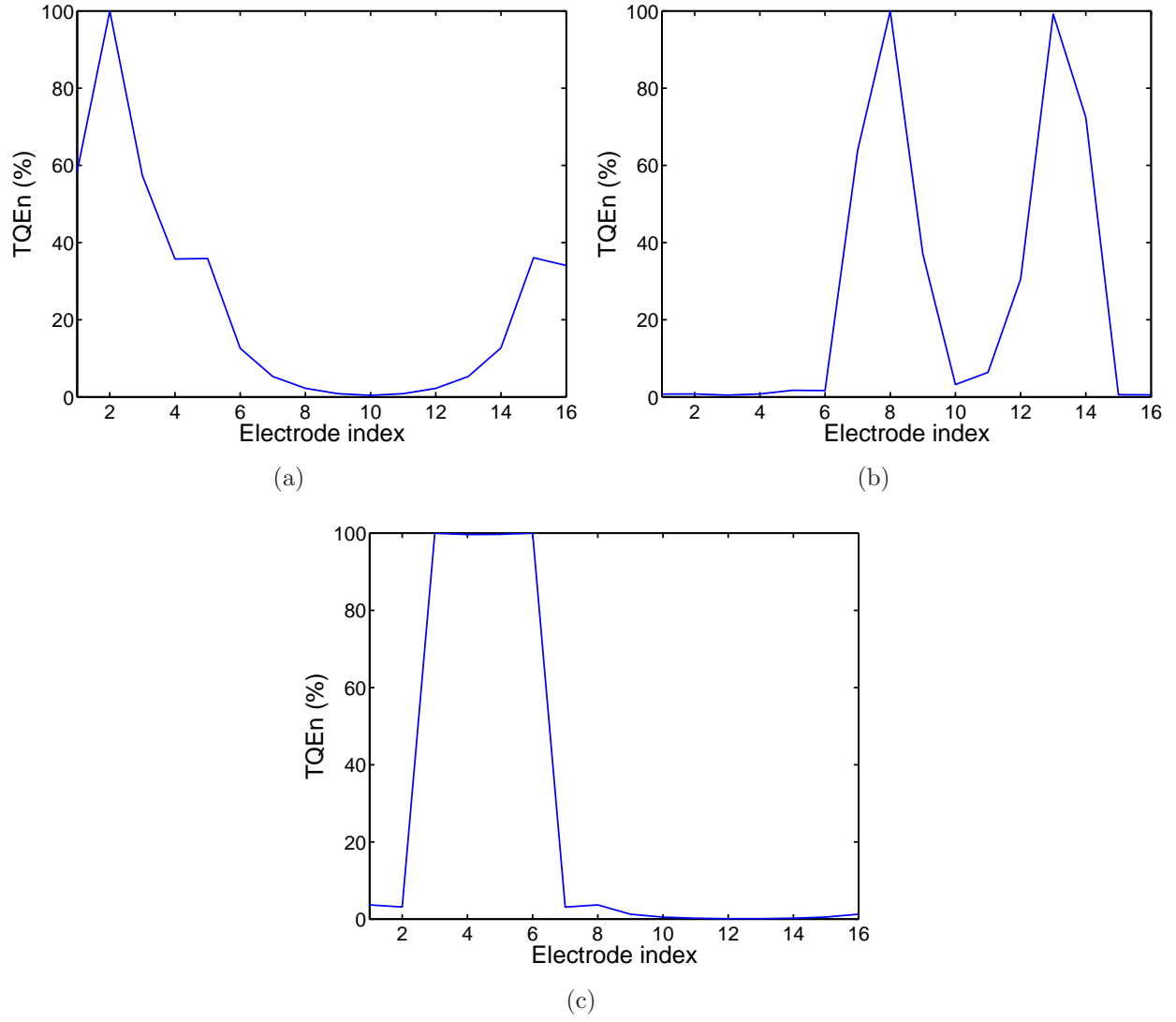


Figure 4.6 Normalized total quadratic error (**TQEn**) in percentage (a) when electrode 2 is faulty, (b) when electrodes 8 and 13 are erroneous, and (c) when electrodes 4 and 5 are faulty.

[see figure 4.5(b)]. This results in similar **TQEn** values for all electrodes which explains why **TQEn** values [see figure 4.5(c)] are all close to 100%. A first faulty electrode can be identified [see figure 4.6(a)] when the minimum **TQEn** value is below a specific threshold. The optimal value for this threshold was determined experimentally to be around 20% by analyzing results where at least one electrode was erroneous. The first faulty electrode is associated with the maximum **TQEn** value. A second erroneous electrode is identified [see figure 4.6(b)] when the second highest **TQEn** value exceeds 95%. The specific value for this threshold was also obtained experimentally by analyzing results where two electrodes were erroneous. The second faulty electrode corresponds to the second maximal **TQEn** value. The following algorithm summarizes the detection method:

```

if minimal TQEn < 20
    electrode with maximal TQEn is faulty
    if second maximal TQEn > 95
        electrode with second maximal TQEn is
        also faulty

```

This algorithm is suitable, as is, to most EIT measurement processes where the principle of voltage-current reciprocity may be applied. However, in the *adjacent-drive adjacent-measurement* protocol, an additional scenario must be considered: two adjacent faulty electrodes. In this case, experimental results have shown that the **TQEn** values of four adjacent electrodes exceed 95%. While one may assume that four adjacent electrodes are faulty, only the two middle electrodes are erroneous even if their **TQEn** values are not the highest among the four adjacent electrodes. Figure 4.6(c) illustrates an example where two adjacent electrodes (4 and 5) are faulty. The **TQEn** values corresponding to electrodes 3 and 6 are also above 95% since they perform many measurements in association with a faulty adjacent electrode.

4.6 Results

In order to test the efficiency of the proposed management method, measurements were acquired with our EIT system on a resistor mesh phantom and a healthy male subject. A detailed description of our EIT system is presented in (Hartinger *et al.*, 2006). The phantom represents a circular homogeneous medium and is composed of 340 0.1% precision resistors (17 different nominal values ranging from 51.1 to 3160 Ω) (Gagnon and Guardo, 2005). By shunting one or several of the resistors, localized perturbations can be produced. Since electrode leads are attached to the phantom by snap connectors, they can be individually

detached to simulate complete disconnections. To simulate a partial electrode disconnection, a resistor is connected in series with the snap connector. This series resistor is negligible compared to the high input impedance of our voltage preamplifier and high output impedance of our current source. EIT data are therefore unaffected until the resistor value is greater than 5 k Ω where saturation of the current source occurs because of its limited compliance. This nonlinearity will affect the reciprocity of the measurements. In this paper, 10 k Ω resistors were therefore selected to simulate partial disconnections.

EIT data were acquired with all electrodes properly connected and for different scenarios of partially and/or completely disconnected electrodes. Acquisitions were performed for 102 scenarios of up to four completely and/or partially disconnected electrodes and for five different measurement protocols: *adjacent-drive adjacent-measurement* [see figure 4.1(a)], *opposite-drive adjacent-measurement* [see figure 4.7(a)], *pseudoopposite-drive adjacent-measurement* [see figure 4.7(c)], *adjacent-drive opposite-measurement* [see figure 4.7(b)], and *adjacent-drive pseudoopposite-measurement* [see figure 4.7(d)]. The first protocol is commonly used by many EIT systems and conveniently provides all reciprocal measurement pairs. The two following protocols are documented in the literature (Shi *et al.*, 2006) but do not perform reciprocal measurements. The *adjacent-drive opposite-measurement* and *adjacent-drive pseudoopposite-measurement* protocols, respectively, provides reciprocal data for the *opposite-drive adjacent-measurement* and *pseudoopposite-drive adjacent-measurement* protocols. Applying our faulty electrode management method therefore requires concatenation of data acquired from two reciprocal protocols if the measurement protocol does not already provide all reciprocal measurement pairs. The only penalty incurred is a reduction of the frame rate by half.

4.6.1 Faulty Data Management in Reconstruction Algorithms

Time difference images were reconstructed for all of the aforementioned scenarios to compare the three methods described in section 4.4. Figure 4.8 shows four representative cases corresponding to data acquired on the mesh phantom where four conductive targets were created by shunting specific resistors of the mesh. Since time difference images represent conductivity changes between two instants, data acquired on the homogeneous mesh phantom without any disconnected electrode were used as reference for all images. Column A shows a basic scenario where one electrode is completely disconnected. Columns B and C illustrate more complex scenarios where two electrodes are completely and partially disconnected by inserting 10 k Ω resistors. Column D presents an extreme scenario where four electrodes are partially disconnected. The partial or complete disconnection of a specific electrode is illustrated by a 10 k Ω or infinite resistor, respectively. Time difference images from each line were reconstructed with method 1, 2, or 3 as described in section 4.4. Method 1, which does not

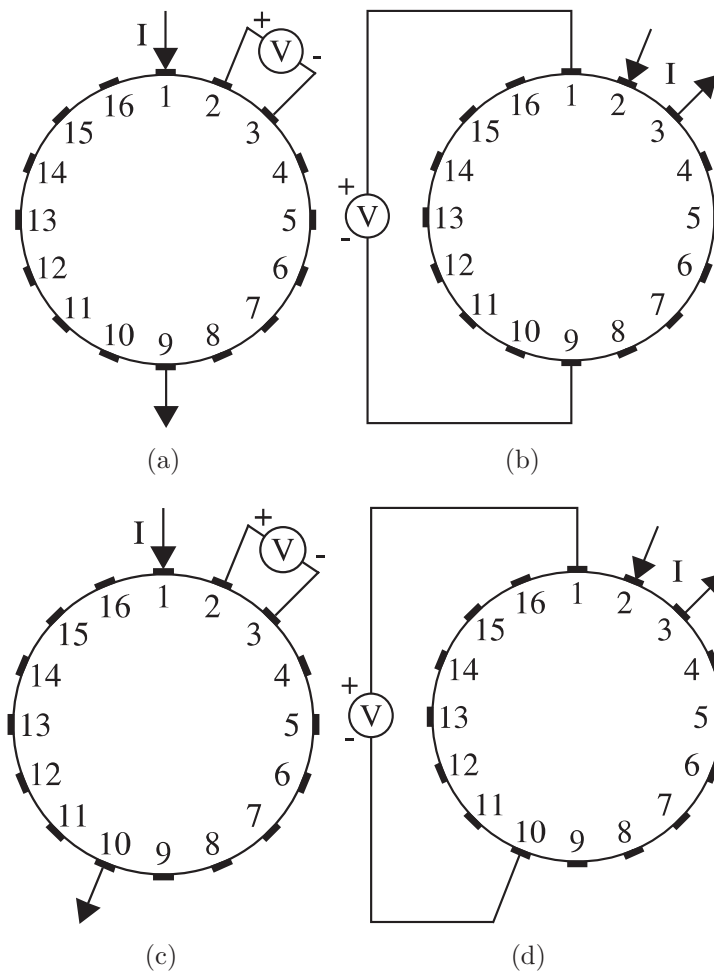


Figure 4.7 Alternative acquisition protocols. (a) Opposite-drive adjacent-measurement. (b) Adjacent-drive opposite-measurement. (c) Pseudoopposite-drive adjacent-measurement. (d) Adjacent-drive pseudoopposite-measurement.

account for faulty electrodes, has been used for comparison purposes to reconstruct images from data acquired with no disconnected electrode (method 1a) and with faulty electrodes in compliance with the scenario of each column (method 1b). Since method 2 requires *a priori* knowledge of the faulty electrodes, method 2a corresponds to the realistic electrode detection approach presented in (Asfaw and Adler, 2005), which only detects one faulty electrode, while method 2b presents a hypothetical scenario where all faulty electrodes would be formerly known.

In order to quantitatively compare the methods, a quadratic error ϵ^2 , presented under each subfigure, was computed between all images and the corresponding first-line reference image using the following definition:

$$\epsilon^2 = (\boldsymbol{\sigma} - \boldsymbol{\sigma}_R)^T(\boldsymbol{\sigma} - \boldsymbol{\sigma}_R) \quad (4.10)$$

where $\boldsymbol{\sigma}$ is the conductivity distribution vector of each image compared to the *reference* vector $\boldsymbol{\sigma}_R$.

Data acquired on a healthy male subject was used to reconstruct time difference images showing conductivity variations between full inspiration and expiration [see figure 4.9]. The layout of the figure is the same as figure 4.8 except for quadratic errors which were omitted. Since full inspiration and expiration are not reproducible references, such errors would not provide reliable quantitative comparisons.

In figure 4.8, first-line reference images accurately show the four expected conductive targets. Since method 1 does not account for faulty electrodes, second-line images contain large artifacts associated with large quadratic errors. Method 2a uses the detection approach presented in (Asfaw and Adler, 2005) that cannot detect more than one faulty electrode. Therefore, only the first image of the third line is properly reconstructed. Method 2b and 3 reconstruct adequate images for all scenarios. However, close inspection shows that method 3 reproduces the four conductive targets with higher resolution especially for scenarios B and D. This observation is confirmed by the lower quadratic error values except for scenario A. This anomaly results from the fact that we use the same τ value which was optimized to provide good image reconstructions overall. If τ had been optimized for scenario A, we would have obtained a quadratic error of 4.76 which is smaller than that of method 2.

In figure 4.9, first-line images properly show two non-conductive elliptic regions associated with the lungs. As in figure 4.8, second-line images contain large artifacts because method 1 does not account for faulty electrodes. Since method 2a uses an algorithm that cannot detect more than one faulty electrode, only the first image of the third line is properly reconstructed. Method 2b and 3 reconstruct adequate images for all scenarios. However, one has to remember

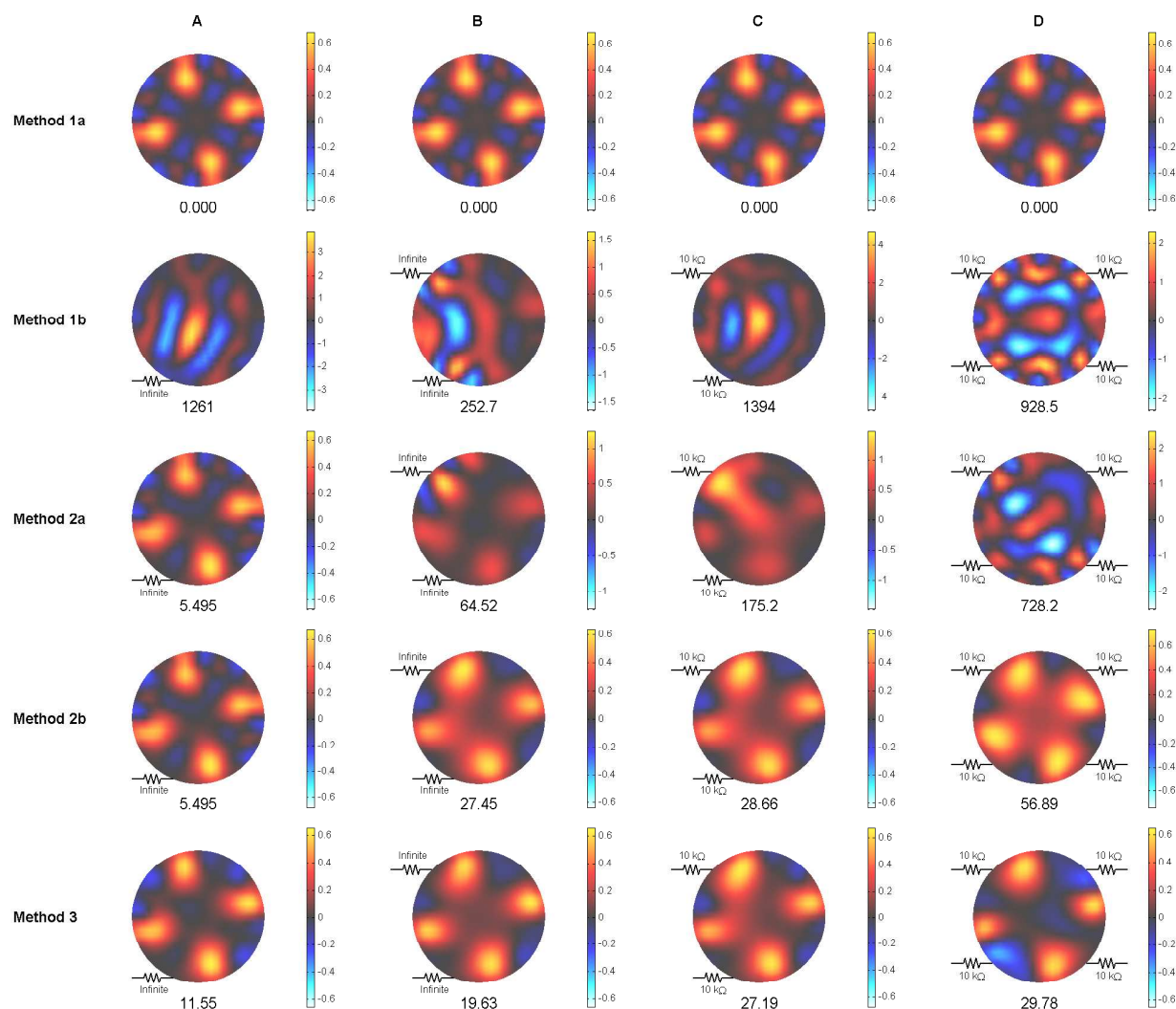


Figure 4.8 Time difference images reconstructed from data acquired on a resistor mesh phantom with faulty electrodes. Columns A-D correspond to four different scenarios of partially and/or completely disconnected electrodes. Each line shows images reconstructed with the method indicated on the left. The first line, identified as method 1a, corresponds to images reconstructed with no disconnected electrode. Resistors indicate the location of the partially ($10\text{ k}\Omega$) or completely (infinite) disconnected electrodes. Warm colors are associated with a rise in conductivity while cool colors correspond to a decrease. The quadratic error (ϵ^2) is indicated below each image. A noise figure of 2 was used for all images (Graham and Adler, 2006).

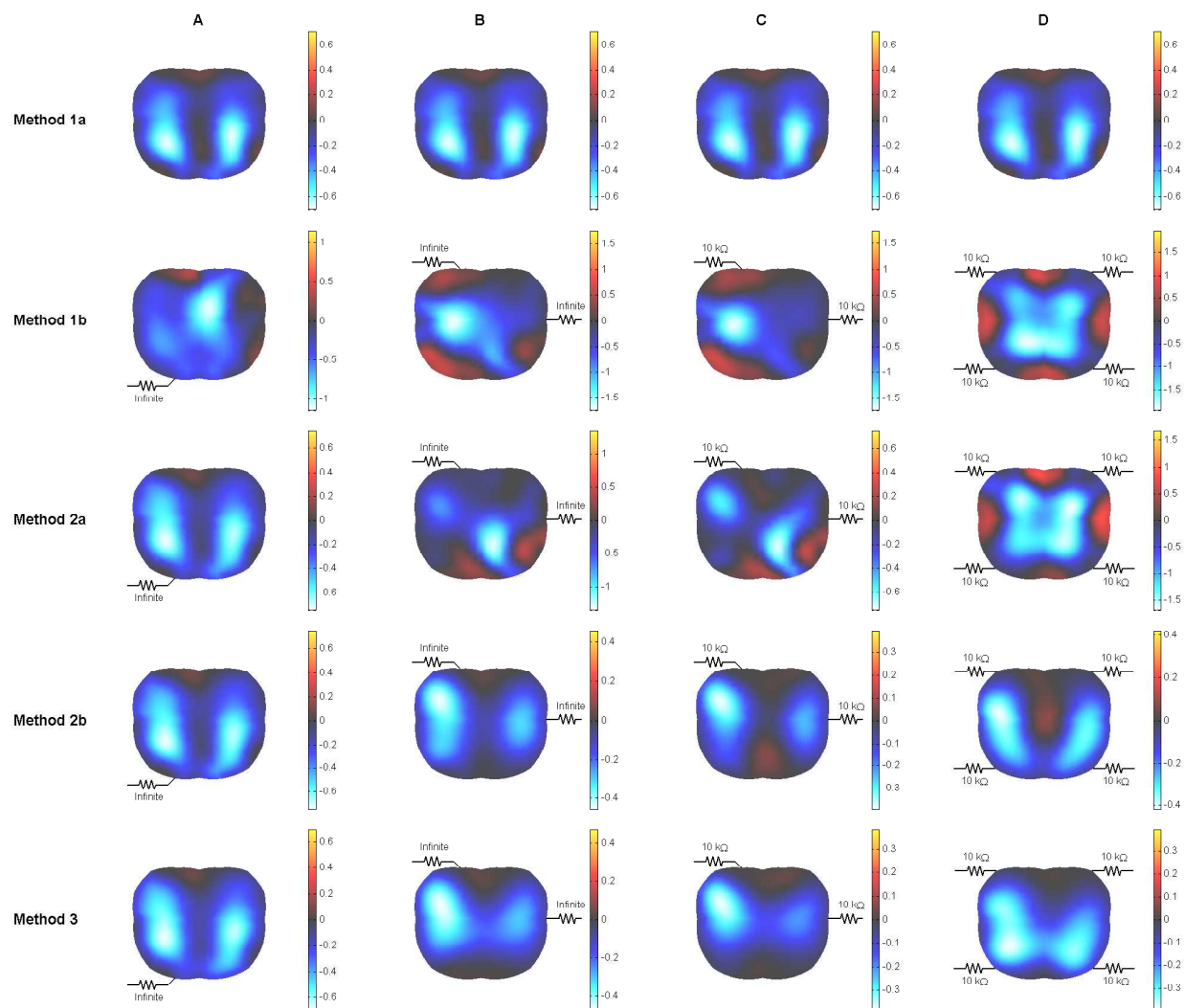


Figure 4.9 Time difference images reconstructed from data acquired on a healthy male subject between full inspiration and expiration. Columns A-D correspond to four different scenarios of partially and/or completely disconnected electrodes. Each line shows images reconstructed with the method indicated on the left. The first line, identified as method 1a, corresponds to images reconstructed with no disconnected electrode. Resistors indicate the location of the partially ($10\text{ k}\Omega$) or completely (infinite) disconnected electrodes. Warm colors are associated with a rise in conductivity while cool colors correspond to a decrease. A noise figure of 0.75 was used for all images (Graham and Adler, 2006).

that only method 3 is applicable in practice since it requires no *a priori* knowledge of the faulty electrodes.

4.6.2 Automatic Faulty Electrode Detection Algorithm

EIT data from all scenarios were tested with our automatic faulty electrode detection algorithm and results are summarized in table 4.1. Results are classified by the measurement protocol and the number of faulty electrodes. For each measurement protocol, results are presented in two columns. The first column gives the number of datasets acquired with this measurement protocol for scenarios where a given number of electrodes are faulty. The second column indicates the number of electrodes correctly detected as faulty with the corresponding percentage of datasets which produced this result.

Table 4.1 shows that the algorithm performs with very high sensitivity up to two faulty electrodes. When three electrodes are erroneous, the algorithm always detects at least one faulty electrode. In 31% of cases, two faulty electrodes were correctly identified. In one scenario, where three consecutive electrodes were faulty, the algorithm appropriately printed a message stating that three adjacent electrodes had a **TQEn** value higher than 95%. When four electrodes are erroneous, the algorithm only detected one faulty electrode in 30% of cases. This results from too many erroneous measurements that makes it difficult for the algorithm to detect faulty electrodes using the principle of voltage-current reciprocity.

4.7 Discussion and Conclusion

This paper described a two-part approach for managing faulty electrodes in real time based on the principle of voltage-current reciprocity. The first part allowed accounting for faulty electrodes in EIT image reconstruction without *a priori* knowledge of which electrodes are at fault. The method properly weights every measurement according to its compliance with the principle of voltage-current reciprocity instead of rejecting a whole set of measurements performed with a faulty electrode. Results showed that the algorithm was able to adequately exploit the valid portion of the data. In some cases, method 2b performed as well as the proposed method. However, one has to remember that method 2b cannot be applied automatically in practice since it requires *a priori* knowledge of all faulty electrodes. Furthermore, when the disconnection is momentary and only affects a few measurements of a dataset, the proposed method would only reject these measurements while method 2 would either overlook the situation or reject all measurements performed with the faulty electrode.

When less than four electrodes were disconnected, the second part of the approach allowed automatic real-time detection of at least one faulty electrode with 100% sensitivity and two

Table 4.1 Results for the Automatic Detection Algorithm

Number of disconnected electrode(s)	Adjacent protocol		Opposite protocol		Pseudoopposite protocol	
	Number of datasets	Number of correctly detected electrode(s)	Number of datasets	Number of correctly detected electrode(s)	Number of datasets	Number of correctly detected electrode(s)
None	9	0 (100%)	3	0 (100%)	3	0 (100%)
One	25	1 (100%)	4	1 (100%)	4	1 (100%)
Two	23	1 (4%)	4	1 (0%)	4	1 (0%)
		2 (96%)		2 (100%)		2 (100%)
Three	13	1 (61%)	—	—	—	—
		2 (31%)	—	—	—	—
		3 (8%)	—	—	—	—
Four	10	0 (70%)	—	—	—	—
		1 (30%)	—	—	—	—

faulty electrodes with 80% sensitivity. This would enable the clinical staff to fix the problem as soon as possible to minimize data loss. Once the identified electrodes are reconnected, remaining faulty electrodes would then be readily detected by the real-time algorithm. In the unlikely event where more than three electrodes are disconnected, the sensitivity is low since too many measurements are affected. This is not a major issue since, in practice, the disconnections would most likely occur sequentially and the real-time algorithm would promptly detect them as they become faulty. Parameters of the algorithm could be adapted to detect more faulty electrodes but with much reduced sensitivity since too many measurements are then affected.

The method is suitable to all data acquisition protocols involving four-electrode measurements for which the principle of voltage-current reciprocity is applicable. However, the protocol should provide all reciprocal measurement pairs. If not, acquisition must also be performed with the reciprocal acquisition protocol as described in section 4.6. This would require modifying an EIT system to alternatively acquire data from reciprocal protocols which results in reducing the frame rate by half. The method has been demonstrated with the MAP algorithm but is also suitable to other reconstruction algorithms as described by Adler (2004). Other systems and algorithms may require adjusting τ .

For clinical applications of EIT, faulty electrodes are a major issue requiring proper management. Given the simplicity of the approach and the quality of the results, the proposed method would be a worthy addition to most EIT systems. Some systems include specialized hardware to automatically detect faulty electrodes. Although such hardware could warn the

clinical staff that some electrodes are faulty, there are situations where this is clearly insufficient. For instance, during an epileptic seizure, coherent images have to be reconstructed since the partially corrupted data cannot be simply reacquired. Therefore, the proposed approach would also be a worthy addition to such systems.

CHAPITRE 5

Optimizing an Electrical Impedance Tomography System for Skin Cancer Screening

Auteurs :

Alzbeta E. Hartinger, Robert Guardo et Hervé Gagnon

Institut de Génie Biomédical
École Polytechnique de Montréal
Montréal, H3T 1J4, Canada
Courriel : alzbeta.hartinger@polymtl.ca

Soumis pour publication dans :

IEEE Transactions on Medical Imaging
(10 août 2012)

5.1 Abstract

Electrical impedance tomography (EIT) is a promising medical technique for imaging the electrical conductivity variations associated with skin cancers. Since malignant and benign lesions have specific cellular characteristics, their conductivity as a function of frequency differs and they can therefore be discriminated by EIT. The aim of this study is to adapt an EIT system to the dermatology context and find the optimal measurement strategy for skin cancer screening. The EIT system developed by our group for pulmonary monitoring has been adapted to the dermatology context by incorporating a planar disposable matrix of 16 electrodes affixed on a handheld probe to apply low amplitude currents while measuring the resulting voltages. 3-D images are reconstructed from these measurements using a reconstruction algorithm combining the maximum *a posteriori* method with truncated singular value decomposition. For applications of EIT that use circular electrode topologies, there is general consensus on the best measurement strategies for selecting pairs of electrodes to apply currents and perform voltage measurements. For instance, the Sheffield protocol that relies on strict use of adjacent electrode pairs is widely used for pulmonary applications. For the proposed application, where the electrodes are disposed in a planar topology, there is no consensus on what is the best measurement strategy. Several measurement strategies were therefore considered and compared using three performance criteria: distinguishability, dynamic range, and total number of measurements. Using this methodology, we identified the best measurement strategy that optimizes distinguishability between benign and malignant lesions, system performance, and data acquisition time. The optimized EIT system was validated by reconstructing images from simulated and experimental measurements.

5.2 Introduction

Electrical impedance tomography (EIT) is a biomedical technique for visualizing the electrical conductivity distribution of a body region. Images are reconstructed from voltage measurements produced by small amplitude currents applied through electrodes for frequencies ranging from 1 to 1000 kHz. Application of EIT to the dermatology context for skin cancer screening is a promising new clinical field (Narayanaswamy, 2006; Hartinger *et al.*, 2010). Since skin cancers have altered cellular properties, their conductivity as a function of frequency is different from benign tissues which enables EIT to discriminate them (Åberg, 2004).

Most EIT systems apply current through a single pair of electrodes and acquire voltage using another pair of electrodes. By sequentially changing the position of the current source and voltage amplifier, all combinations of measurements may be obtained. A review of the

literature shows that for pulmonary applications where electrodes are placed around the thorax, there is a general consensus on the best measurement strategies for selecting pairs of electrodes to apply currents and perform voltage measurements. Most current EIT systems use the Sheffield protocol that relies on strict use of adjacent electrode pairs (Holder, 2005; Adler *et al.*, 2009).

For other clinical applications such as head imaging, different measurement strategies were also widely investigated such as the RING pattern and the EEG pattern based on the 10-20 EEG layout (Tidswell *et al.*, 2001; Tang *et al.*, 2010). Measurement strategies were also published for other clinical applications of EIT such as prostate cancer and breast cancer imaging, where electrodes are respectively affixed on an endotomographic probe in a 2-D array (Borsic *et al.*, 2009) and arranged in a circular array around the breast (Osterman *et al.*, 2000). While, planar electrode topologies have also been used for breast cancer application, most systems only perform impedance mapping without any image reconstruction (Glickman *et al.*, 2003; Har-Shai *et al.*, 2005; Holder, 2005).

In the field of geophysics, a review of the literature has shown that measurement strategies were studied for square arrays of surface-mounted electrodes. In these studies, 3-D objects were reconstructed by imaging conductivity in planes parallel to the surface (Kotre, 1996a,b). However for dermatology applications, where 3-D images are reconstructed from data acquired with electrodes disposed in a planar topology and where constraints related to acquisition time are important, there is no consensus on what is the best measurement strategy.

The purpose of this study is to adapt an EIT system initially designed for pulmonary applications to the dermatology context and find the optimal measurement strategy for skin cancer screening. The system developed by our group is interfaced to a handheld probe that incorporates a 16 electrode matrix and provides two resolutions with electrode spacings of 2 and 4 mm. Distinguishability, dynamic range, and number of measurements are assessed for different measurement strategies and two electrode spacings to obtain optimal specifications for maximal distinguishability between benign and malignant lesions. To validate the new EIT system, images are reconstructed from measurements acquired experimentally and compared to simulated results.

5.3 Methods

5.3.1 EIT System for the Dermatology Context

The EIT instrumentation was optimized for the dermatology context from the system our group has developed for pulmonary monitoring. This system [see figure 5.1] consists of a PC,

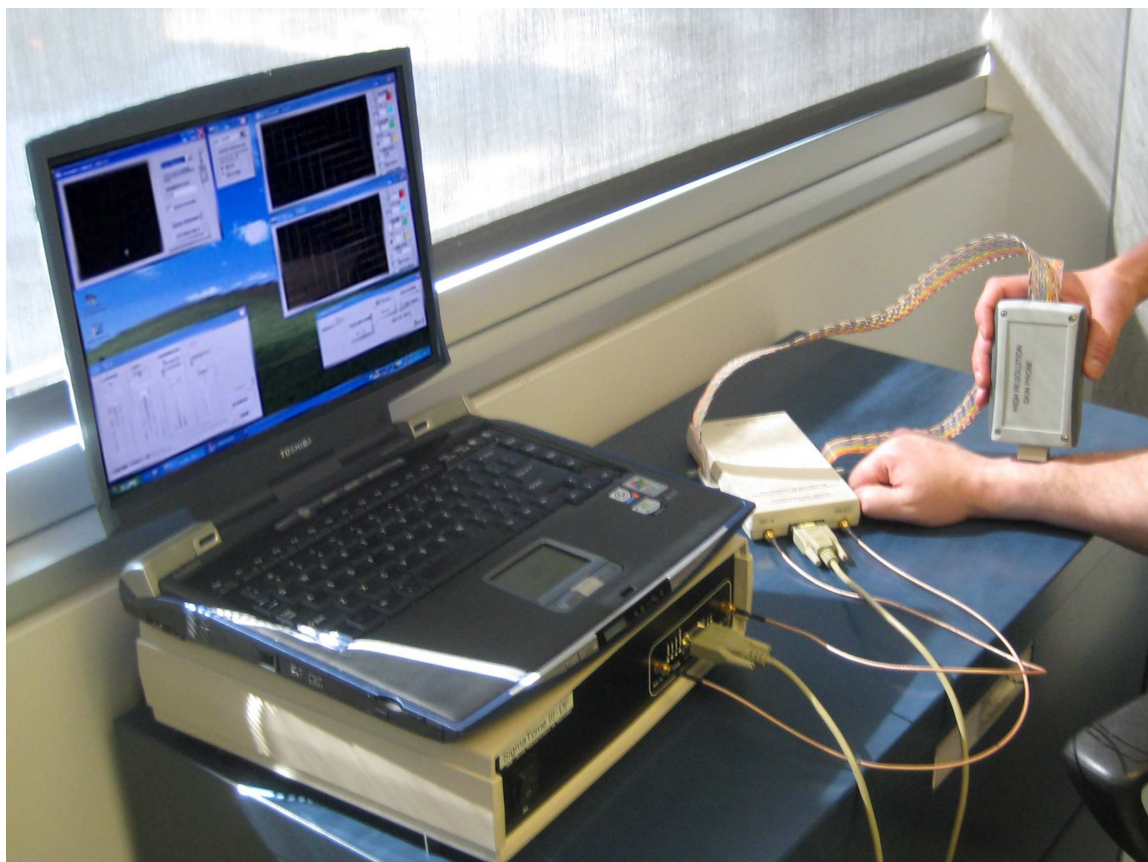


Figure 5.1 EIT system for skin cancer screening. This system consists of (from left to right) a PC, a base-station, a scan-head, and a skin probe.

a base-station, and a scan-head. The scan-head includes current sources and preamplifiers used to apply a sinusoidal current through a pair of electrodes and sequentially measure the resulting voltages between all other pairs of electrodes. Measurements are then repeated by changing the position of the current source until all combinations are performed. The base-station comprises circuits to generate the voltage signal controlling the current sources and a digital quadrature demodulator to recover the magnitude and phase of the measured voltages. This module also contains digital circuits controlling the data acquisition sequence. All signals are transmitted across an isolation barrier implemented by opto-isolators and wideband transformers.

The system performs data acquisition within the 5-150 kHz range. A lightweight handheld probe incorporating an electrode matrix was built and interfaced with the scan-head to facilitate measurement acquisition. The matrix comprises 88 gold-plated electrodes among which 16 (4×4) are used for data acquisition and one as the ground. To accommodate lesions of different sizes and to provide multi-resolution capabilities, measurement can be acquired for electrode spacings of 2 or 4 mm [see figure 5.2]. Electrodes have a spike-like shape with a length of 3.65 mm and a radius of 250 μm . The matrix is disposable for hygienic reasons since electrodes are microinvasive to pierce the *stratum corneum* which is highly dielectric.

Once the system has been physically adapted to the dermatology context, images were reconstructed to identify optimal measurement strategies that maximize distinguishability between benign and malignant lesions. The forward problem was formulated using a hybrid 3-D FEM model of the skin published in a previous paper (Hartinger *et al.*, 2010) while the inverse problem was solved by combining the maximum *a posteriori* (MAP) algorithm with the truncated singular value decomposition (TSVD) method (Kaipio *et al.*, 2000). This method referred to as the TSVD-MAP algorithm enables smooth image reconstruction from the most reliable data information. This approach was proven to be very efficient for 3-D image reconstruction using planar electrode topologies where the condition number of the sensitivity matrix is particularly high (Hartinger *et al.*, 2012).

5.3.2 Performance Criteria

Once the system and algorithms were adapted to the dermatology context, the system was further optimized to assist clinicians in skin cancer screening. A survey of the literature reveals that up to 25% of malignant lesions are not detected at an early stage by clinicians, which may compromise future treatment and prognosis (Glickman *et al.*, 2003). Furthermore, when a malignant melanoma is suspected, excision biopsy with adequate margin of clearance is the recommended method to provide the pathologist with a good sample to establish the diagnosis, give the Breslow thickness (Fitzpatrick *et al.*, 2001), indicate the margin of

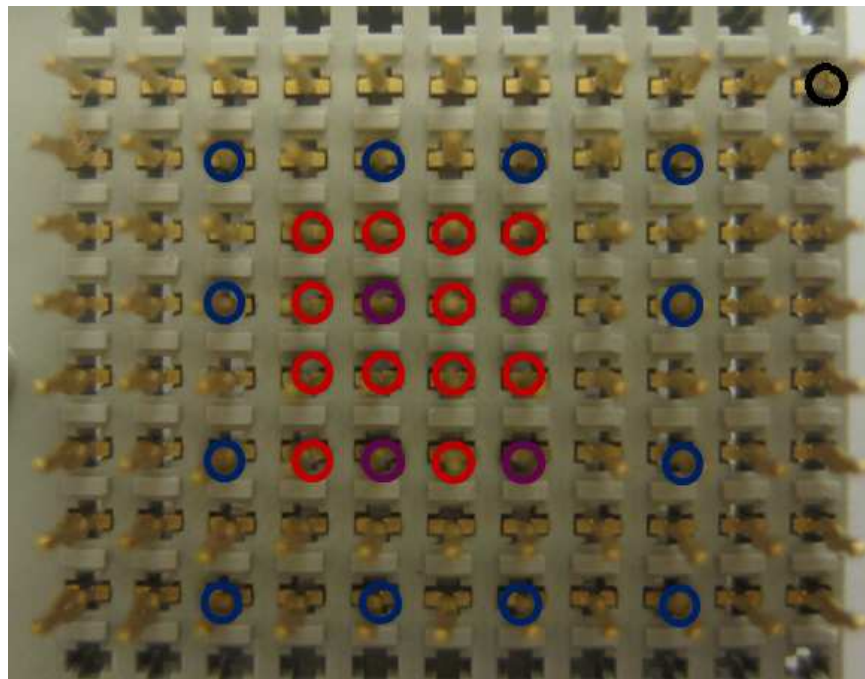


Figure 5.2 Electrode matrix comprising 88 gold-plated spike-like electrodes among which 4×4 are used for data acquisition. The matrix supports two resolutions since measurements can be acquired for electrode spacings of 2 or 4 mm identified by red and blue circles respectively. Purple circles represent electrodes used for both spacings. The black circle indicates the reference electrode.

clearance necessary for delayed wide excision and identify other tumor features that will impact further management. Other biopsy techniques such as superficial shave, punch biopsy, or curettage should not be used when a malignant melanoma is suspected since they do not provide the entire margins and the required histological features for adequate diagnosis and melanoma prognosis. A study published in (Witheiler and Cockerell, 1992) showed that 31 of 503 malignant melanomas were excised by clinicians with an inappropriate biopsy technique. By *distinguishing* a malignant from a benign lesion, EIT will assist the clinician in the initial biopsy decision making and the choice of biopsy technique to perform.

Distinguishability is therefore the most important performance criteria to consider for this optimization process. Other optimization criteria (such as position error, resolution (size), *etc.*) have been previously defined for clinical applications such as thoracic and head imaging (Adler *et al.*, 2009; Tang *et al.*, 2010; Yasin *et al.*, 2011). These criteria are however of lesser importance in this specific application since relevant features for melanoma prognosis will be accurately provided by histopathological evaluation.

- *Distinguishability* (D) is a ratio that quantifies the ability to discriminate between two conductivity distributions in a region of interest (ROI). D has been initially described by Isaacson (1986) and recently reformulated by Adler *et al.* (2011). For skin cancer screening, D can be used to optimize the system by maximizing the conductivity distribution difference between a malignant and benign lesion.

To compute D, the conductivity distribution difference $\hat{\mathbf{x}}$ between a malignant and benign tissue is first estimated using the TSVD-MAP method. D can then be obtained within a given ROI defined in the 3-D skin medium as follows:

$$D = \frac{E(\hat{\mathbf{x}}_r)}{\sqrt{\text{Var}(\hat{\mathbf{x}}_r)}}. \quad (5.1)$$

In this equation, $\hat{\mathbf{x}}_r$ corresponds to the conductivity distribution difference within the ROI. For this dermatology application, the ROI is defined as a volume of $4 \times 4 \times 1.5$ mm under the electrode matrix including the target to avoid errors resulting from image artifacts located elsewhere in the image.

- *Dynamic Range* (DR) is another relevant hardware criterion and represents the ratio between the highest and lowest voltage measured at the electrodes. For wide DR systems, measurement signal amplification becomes complex resulting in loss of data precision. Such systems may require the use of automatic gain control (AGC) circuits for signal amplification which may however lead to loss of measurement accuracy. A small DR is therefore favored to obtain accurate measurements. DR is defined as:

$$DR = 20 \log \left[\frac{\max(\mathbf{V}_0)}{\min(\mathbf{V}_0)} \right]. \quad (5.2)$$

In this equation, \mathbf{V}_0 corresponds to the voltage measured on a homogeneous medium.

- *Number of measurements* (NM) is also an important criterion for skin cancer screening. During image acquisition, various undesired conductivity changes may occur such as movement by clinical staff handling the probe, patient movement, perspiration, *etc.*, resulting in computing errors. Therefore, the longer the acquisition time, the higher the risk for image artifacts. Furthermore, dermatologists, general practitioners, and their clinical staff have very busy schedules. Constraints related to time is one of the main reasons invoked by physicians for limited use of new time-consuming technologies (Oliveria *et al.*, 2003). Strategies involving a high number of measurements will therefore be penalized to limit data acquisition to only a few seconds per lesion. This would be particularly relevant for patients with dysplastic nevus syndrome where the clinician would need to screen hundreds of lesions.

5.3.3 Optimization of the Measurement Strategy

To optimize performance criteria of our system for skin cancer screening, different measurement strategies, as well as 2- and 4-mm electrode spacings were investigated. Simulations were performed using a $25 \times 25 \times 4$ mm skin FEM model. This 3-D model comprises an array of 16 (4×4) microinvasive electrodes [see figure 5.3] to penetrate the upper layer of dead skin cells. These electrodes are characterized by tiny cones whose length and radius are respectively 150 and 250 μm . These dimensions correspond to the electrode part penetrating the skin for data acquisition.

Difference images were reconstructed between an advanced stage melanoma and a dysplastic nevus which correspond respectively to a malignant and benign skin lesion showing macroscopically similar features and often mistaken at visual inspection. Both lesions were characterized by a $2 \times 2 \times 0.5$ mm target whose complex conductivity was set according to results published in (Hartinger *et al.*, 2010) at 5 kHz. In the latter study, frequencies below 10 kHz were identified as optimal for discriminating melanomas. Therefore, for the advanced stage melanoma and the dysplastic nevus, the conductivity was respectively set to 0.0302 S/m and 0.175 S/m while the relative permittivity was fixed to 5.61×10^4 and 1.65×10^5 .

Simulations were conducted to investigate optimal measurement strategies with 16 electrodes in a planar topology. The system developed by our group uses four electrodes at a time to acquire one measurement: two electrodes apply current by respectively acting as a current source and a current sink while two others measure the resulting voltage difference by respectively acting as a voltage follower and a voltage inverter. As four distinct electrodes

are required to perform one measurement, there are $16 \times 15 \times 14 \times 13 = 43\,680$ possible measurements for a 16-electrode system. Since permutation of current source and sink or permutation of voltage follower and inverter will only affect the sign of the voltage measurement but not its amplitude, such measurements are clearly linearly dependent. Since four of these permutations are possible for every measurement, three quarter of the measurements have to be removed from the dataset. For a 16-electrode system, the number of independent measurements is therefore reduced to $43\,680/4 = 10\,920$. If we apply the principle of voltage-current reciprocity, the number of independent measurements can be further divided by two for a total of 5460. However, reciprocal measurements are kept in order to validate measurements that are performed on regions of the body, such as the nose and ears, where electrodes may become disconnected since the skin area is not flat. Furthermore, keeping reciprocal measurements is essential to use faulty electrode management techniques as described in (Hartinger *et al.*, 2009).

Sets of electrode pairs

Since a measurement requires the use of two electrode pairs, one to apply current and another to measure voltage, electrode pairs will first be classified in sets according to their geometrical location. This will also facilitate definition of measurement strategies in the following section. To illustrate how these sets are defined, figure 5.3 presents all electrode pair combinations involving electrode 7 (encircled in black). Electrodes 5, 6, and 8 are encircled in red to illustrate that they form horizontal (H) electrode pairs (8:7, 7:6, and 7:5) with electrode 7. Similarly, electrodes 2, 10, and 15 form vertical (V) pairs (2:7, 7:10, and 7:15) with electrode 7. Green circles identify electrodes 3 and 9 that form positive diagonal (D+) electrode pairs (3:7 and 7:9) with electrode 7 while orange circles identify electrodes 1, 11, and 13 that form negative diagonal electrode pairs (1:7, 7:11, and 7:13) with electrode 7. All colored (blue, red, orange, and green) electrodes form a combined (C) set that includes all electrodes forming a 45° or 90° angled pair with electrode 7. Remaining electrode pairs 4:7, 7:12, 7:16, and 7:14 are only part of the all (A) electrode pair set.

Together with the six previously defined sets, six additional sets of electrode pairs have been defined using lowercase instead of uppercase letters: h, v, d+, d-, c, and a. The lowercase letter is used to indicate a subset of the uppercase letter set that only includes adjacent electrode pairs. For instance, among all electrode pairs formed with electrode 7, only electrode pairs 8:7 and 7:6 are part of the h set, 2:7 and 7:10 are part of the v set, 1:7 and 7:11 are part of the d- set, and 3:7 and 7:9 are part of the d+ set. In the preceding paragraph, all sets of electrode pairs were illustrated using electrode 7 as an example. The same logic must be applied to all electrodes, to obtain the complete twelve sets as summarized

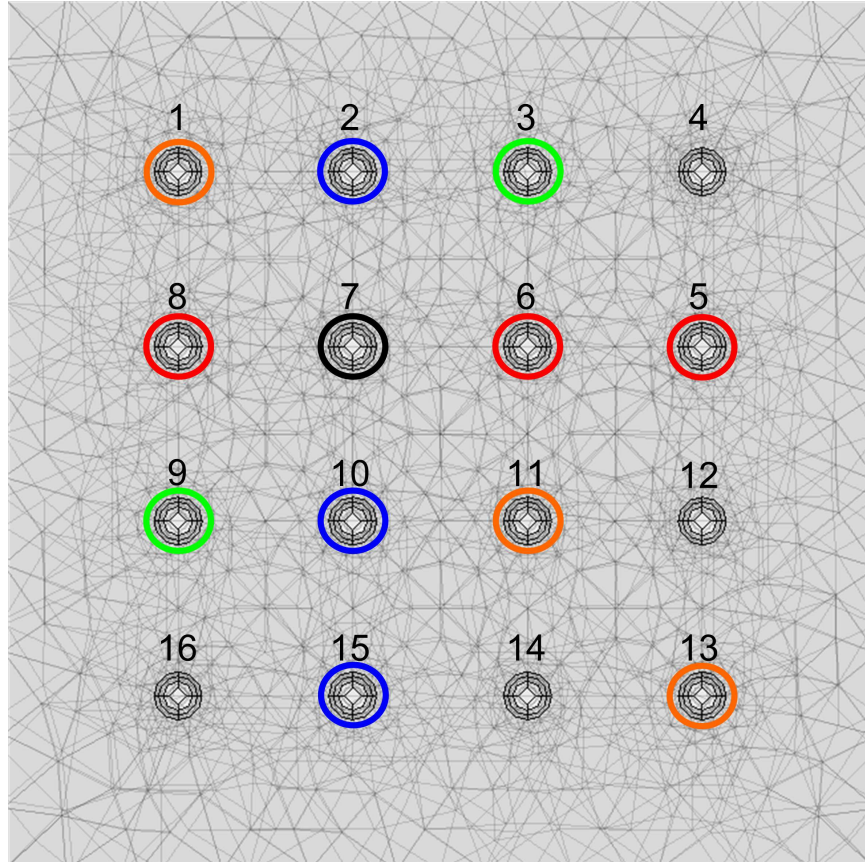


Figure 5.3 Top view of the microinvasive electrode matrix illustrating electrodes that may form a pair with electrode 7 (encircled in black). Red circles illustrate electrodes that may form H pairs with electrode 7 (8:7, 7:6, and 7:5) while blue circles highlight electrodes that form V pairs with electrode 7 (2:7, 7:10, and 7:15). Electrodes that form D+ pairs with electrode 7 are highlighted by green circles (9:7 and 7:3) while electrodes that form D- pairs with electrode 7 are identified by orange circles (1:7, 7:11, and 7:13).

Table 5.1 Sets of Electrode Pairs

Sets of electrode pairs	Symbol	Electrode pairs ^a
Horizontal Adjacent	h	1:2, 2:3, 3:4, 8:7, 7:6, 6:5, 9:10, 10:11, 11:12, 16:15, 15:14, and 14:13.
Horizontal	H	All of h, 1:3, 1:4, 2:4, 8:6, 8:5, 7:5, 9:11, 9:12, 10:12, 16:14, 16:13, and 15:13.
Vertical Adjacent	v	1:8, 8:9, 9:16, 2:7, 7:10, 10:15, 3:6, 6:11, 11:14, 4:5, 5:12, and 12:13.
Vertical	V	All of v, 1:9, 1:16, 8:16, 2:10, 2:15, 7:15, 3:11, 3:14, 6:14, 4:12, 4:13, and 5:13.
Diagonal Adjacent 45°	d+	2:8, 3:7, 7:9, 4:6, 6:10, 10:16, 5:11, 11:15, and 12:14.
Diagonal 45°	D+	All of d+, 3:9, 4:10, 4:16, 6:16, and 5:15.
Diagonal Adjacent 135°	d-	3:5, 2:6, 6:12, 1:7, 7:11, 11:13, 8:10, 10:14, and 9:15.
Diagonal 135°	D-	All of d-, 2:12, 1:11, 1:13, 7:13, and 8:14.
All Adjacent	a	All of h, v, d+, and d-.
All ^b	A	All of H, V, D+, D-, 1:6, 1:5, 1:10, 1:12, 1:15, 1:14, 2:5, <i>etc.</i>
h, v, d+, and d- ^c	c	All of h, v, d+, and d-.
H, V, D+, and D- ^d	C	All of H, V, D+, and D-.

^a Electrode numbers refer to figure 5.3.

^b All measurement possibilities with 16 electrodes.

^c Combines adjacent horizontal, adjacent vertical, and all adjacent diagonal electrode sets.

^d Combines horizontal, vertical, and all diagonal electrode sets.

in table 5.1.

Measurement strategies

From the aforementioned sets of electrode pairs, seven main measurement strategies, identified by number 1 through 7, were defined [see table 5.2]. These strategies are described by combining different sets of electrode pairs for current drive and voltage measurements. For each measurement strategy S:M, S represents the set of electrode pairs used for current drive while M indicates the set of electrode pairs used for voltage measurement. Strategies 1 and 2 are defined to acquire data along the x and y axes. Strategy 1 only allows using electrode pairs that are parallel to one another: H:H and V:V. Strategy 2 adds to the first strategy the possibility of acquiring data using orthogonal pair of electrodes: H:H, V:V, H:V, and V:H. Strategies 3 and 4 are similar to 1 and 2 except that information is acquired at a $\pm 45^\circ$ degree angle to the x and y axes. Strategy 3 incorporates D+:D+ and D-:D- while strategy 4 adds D+:D- and D-:D+. Strategy 5 includes measurements that form a $\pm 45^\circ$ degree angle with the current stimulation: H:D-, H:D+, V:D-, V:D+, D-:H, D+:H, D-:V, and D+:V. Strategy 6 includes all possible measurements: A:A. Finally, strategy 7 includes all measurements that use electrode pairs included in the C set: C:C.

Minor variations of those seven measurement strategies are indicated with Greek letters α through γ . Minor variations are basically the same except for the fact that γ is limited to only lowercase sets of electrode pairs that correspond to adjacent electrode pairs. Minor variation β is limited to having only adjacent electrode pairs for current drive or, reciprocally, only adjacent electrode pairs for voltage measurement. Minor variation α has no such restrictions on the use of adjacent electrode pairs.

5.4 Results

5.4.1 Simulations for Different Measurement Strategies

Table 5.2 presents performance criteria results computed for data acquired with 2-mm spaced electrodes on a target located at (12.5, 12.5, -0.5) mm. Close inspection of table 5.2 shows that, for all measurement strategies, all performance criteria improve from minor variation α to γ . Therefore, γ is preferable to minor variations α and β on all accounts. Adjacent measurement strategies always perform better because of linearization errors resulting from the hypothesis that the targets represent small conductivity variations. This hypothesis holds true when difference voltage measurements are very small but are subject to errors for slightly larger variations. These linearization errors were previously reported by (Polydorides, 2009; Nissinen, 2011; Polydorides, 2012) who presented their impact on image quality. By perform-

Table 5.2 Performance Criteria for 2-mm Electrode Spacing

	Measurement strategy	D	DR	NM
1	α - H:H and V:V	0.1028	66.99	912
	β - H:h, V:v, h:H, and v:V	0.1039	63.94	680
	γ - h:h and v:v	0.1045	59.36	232
2	α - H:H, V:V, H:V, and V:H	0.1079	68.31	1776
	β - H:h, V:v, H:v, V:h, h:H, v:V, h:V, and v:H	0.1080	65.18	1328
	γ - h:h, v:v, h:v, and v:h	0.1087	59.37	448
3	α - D+:D+ and D-:D-	0.1091	38.11	292
	β - D+:d+, D-:d-, d+:D+, and d-:D-	0.1097	35.53	260
	γ - d+:d+ and d-:d-	0.1103	29.70	128
4	α - D+:D+, D-:D-, D+:D-, and D-:D+	0.1141	76.77	604
	β - D+:d+, D-:d-, D+:d-, D-:d+, d+:D+, d-:D-, d+:D-, and d-:D+	0.1183	72.05	522
	γ - d+:d+, d-:d-, d+:d-, and d-:d+	0.1188	62.02	242
5	α - H:D-, H:D+, V:D-, V:D+, D-:H, D+:H, D-:V, and D+:V	0.1210	46.73	2016
	β - H:d-, H:d+, V:d-, V:d+, D-:h, D+:h, D-:v, D+:v, h:D-, h:D+, v:D-, v:D+, d-:H, d+:H, d-:V, and d+:V	0.1283	44.24	1664
	γ - h:d-, h:d+, v:d-, v:d+, d-:h, d+:h, d-:v, and d+:v	0.1290	37.69	624
6	α - A:A	0.1311	77.67	10920
	β - A:a and a:A	0.1342	72.05	6326
	γ - a:a	0.1347	62.01	1314
7	α - C:C	0.1285	76.53	4396
	β - C:c and c:C	0.1301	72.05	3514
	γ - c:c	0.1347	62.01	1314

Performance criteria correspond to mean values for a target position of (12.5, 12.5, -0.5) mm.

For each measurement strategy S:M, S represents the electrode set defined in table 5.1 for current injection and M, for voltage measurement.

ing all voltage measurements which are not always small, the linear approximation fails as errors add up and deteriorate image quality.

In general, we would expect that DR decreases as NM becomes smaller since a reduced number of measurement combinations decreases the probability of having a large ratio between the largest and smallest measurements. However, some strategies such as 4γ and 5γ do not follow this rule. Strategy 4γ has a small NM with a large DR which may be explained by the fact that when the current drive electrode pair is perpendicular to the voltage measurement pair, the measured voltage is minimal whereas when the current drive electrode pair is parallel to the voltage measurement pair, the voltage measure is maximal which results in a high DR. For strategy 5γ , the current drive electrode pair always forms a $\pm 45^\circ$ angle with the voltage measurement pair which results in lower variance among all voltage measurements.

Close inspection of table 5.2 also shows that D slightly increases from strategy 1γ to 2γ and from 3γ to 4γ . Strategies 2γ and 4γ include some additional information from data acquired perpendicular to the stimulating electrodes which is however at the expense of higher DR since more measurements (NM) are acquired. For strategy 3γ , diagonal electrode pairs are exclusively used which reduces measurement combination possibilities for a lower NM and DR. As previously mentioned, DR is low for this strategy since current drive electrode pairs are always parallel to voltage measurement pairs which results in a smaller ratio between the smallest and largest voltage measurement.

As previously mentioned, distinguishability is the most important criteria for this application. Analysis of results in table 5.2 shows that the highest D value is for strategy 6γ and 7γ , which are equivalent and include all adjacent electrode pairs. However, DR and NM are relatively high for these strategies. Ideally, DR should be smaller than 60 dB since a large DR may result in loss of information and data precision which impedes good image reconstruction and resolution. Furthermore, NM should be as small as possible to minimize acquisition time. Therefore, a better strategy fulfilling these requirements while maintaining a high D would be 5γ (h:d-, h:d+, v:d-, v:d+, d:-h, d+:h, d:-v, and d+:v). For this strategy, DR is equal to 37.69 dB which is significantly lower than 60 dB and NM is 624 which represents an acquisition time of approximately 0.6 seconds using high-SNR settings with our EIT system. Although, D is slightly smaller (0.1290) for this strategy than the maximal D obtained with strategy 6γ (0.1347), images [see figure 5.4(b) and (c)] show minimal visible differences in target reconstruction.

Figure 5.4 presents images reconstructed with strategy 1α , 5γ , and 6γ . While the amplitude of the target is smaller for strategy 1α whose D value is the smallest [see figure 5.4(a)], there is minimal visual difference in the target amplitude between strategies 5γ and 6γ [see figure 5.4(b) and (c)]. Strategy 5γ enables acquisition of perpendicular component data in-

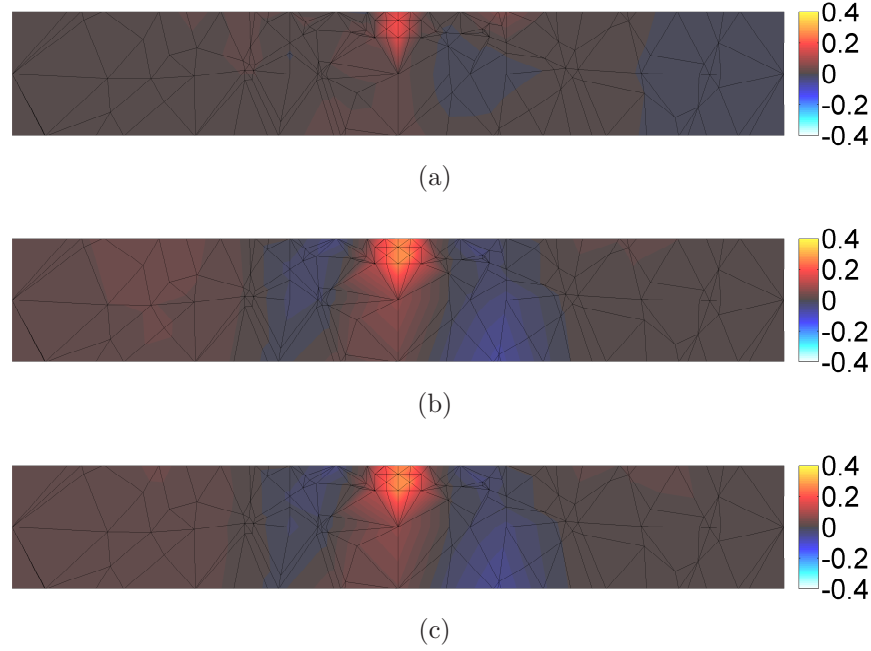


Figure 5.4 Difference images reconstructed between a malignant melanoma and a dysplastic nevus for data acquired with the following measurement strategies: (a) 1α , (b) 5γ , and (c) 6γ .

formation for each measurement that is performed for a reduced NM which results in very good image quality. This confirms that strategy 5γ is the optimal compromise for high distinguishability, low dynamic range, and small number of measurements.

5.4.2 Simulations for Electrode Spacings of 2 and 4 mm

Performance criteria were then computed for images reconstructed from data acquired using strategy 5γ with electrode spacings of 2 and 4 mm [see table 5.3]. Data were obtained for three target positions: (12.5, 12.5, -0.5), (12.5, 12.5, -1.5), and (12.5, 11.5, -1.5) mm. Inspection of table 5.3 shows that D decreases as the target gets farther away from the electrodes for a given electrode spacing. This is expected since measurement sensitivity decreases with distance from the electrodes. Furthermore, comparison between electrode spacings show that D value is larger for 2-mm spacing when the target is located at (12.5, 12.5, -0.5) mm while the opposite is true for the other two locations. This may be explained by the larger current densities in the upper skin layer for smaller electrode spacings. Hence, smaller electrode spacings perform better for targets located in the upper epidermal skin layer whereas larger spacings between electrodes perform better for deeper skin lesions.

Table 5.3 Performance Criteria for Three Target Positions Using Measurement Strategy 5γ with Electrode Spacings of 2 and 4 mm

Electrode Spacing (mm)	Position 1 ^a		Position 2 ^b		Position 3 ^c	
	D	DR	D	DR	D	DR
2	0.1290	37.69	0.1110	35.07	0.0809	31.36
4	0.1282	62.14	0.1171	50.21	0.1150	55.81

^a Target position of (12.5, 12.5, -0.5) mm.

^b Target position of (12.5, 12.5, -1.5) mm.

^c Target position of (12.5, 11.5, -1.5) mm.

5.4.3 Experimental Validation

To assess the performance of the newly adapted EIT system, experimental measurements were performed on a gelatin phantom. The optimal measurement strategy (5γ) was programmed in the microcontrollers of the scan-head supervising the measurement sequence. The efficiency of the optimized strategy was assessed and experimentally compared to the Sheffield measurement strategy which is also programmed in the microcontrollers of the scan-head for pulmonary applications. This strategy is described in (Hartinger *et al.*, 2009) and includes, for 16 electrodes, 208 measurements among which only 104 are independent due to the principle of voltage-current reciprocity. Measurements were acquired on a circular gelatin phantom with a radius of 7.5 cm and depth of 8 cm. Difference conductivity images were reconstructed from data acquired with 4-mm spaced electrodes between an homogeneous region of the gelatin and a region comprising a glass marble [see figure 5.5] located inside the phantom at (7.5, 7.5, -1.5) cm. Measurements were first acquired by centering the electrode matrix above the glass marble [see figure 5.5(a) and (b)] and then by relocating it on the left [see figure 5.5(c) and (d)] and right [see figure 5.5(e) and (f)] sides of the glass marble. Images were obtained from data acquired using the optimized 5γ [see figure 5.5(a), (c), and (e)] and the Sheffield [see figure 5.5(b), (d), and (f)] measurement strategies. Close inspection of figure 5.5 shows a general improvement in image quality with the new measurement strategy. Since a glass marble is very resistive, it is represented in images by a white-blueish inclusion whose distinguishability is better with the new measurement strategy.

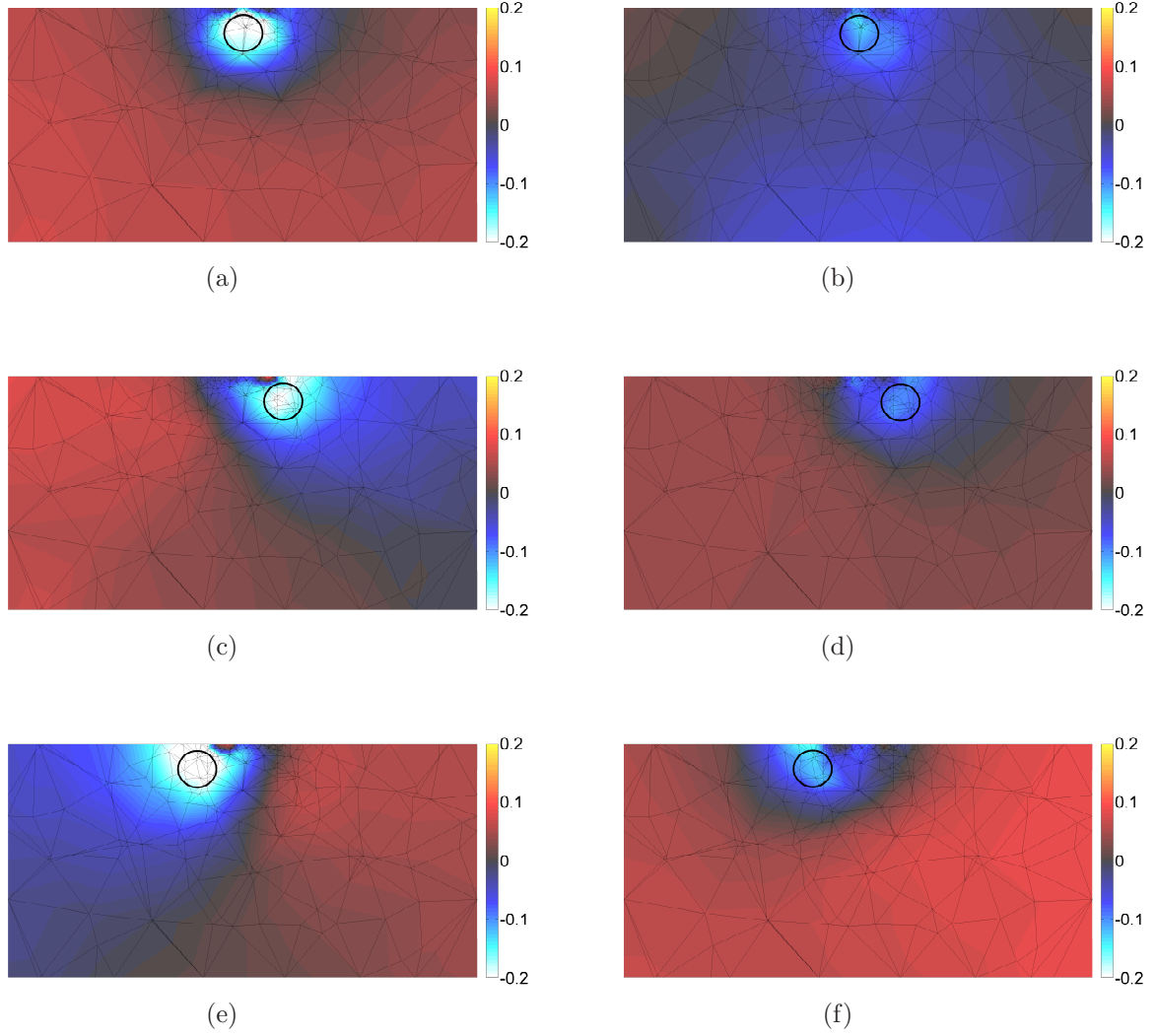


Figure 5.5 Conductivity images of a glass marble reconstructed from data acquired with a 4-mm electrode spacing. Images present a glass marble that is (a)-(b) centered, (c)-(d) off-centered to the right side, and (e)-(f) off-centered to the left side below the electrodes. (a), (c), and (e) are reconstructed from data obtained with measurement strategy 5γ while (b), (d), and (f) are reconstructed from data acquired with the standard Sheffield measurement strategy. Warm colors are associated with a rise in conductivity while cool colors represent a decrease. The true position of the glass marble is encircled in black.

5.5 Conclusion

The objective of this study was to adapt an EIT system initially developed for pulmonary applications to the dermatology context and find the optimal measurement strategy for skin cancer screening. The new system incorporates a handheld probe which can be easily applied on the patient's skin for data acquisition. The skin probe comprises a two-resolution microinvasive electrode matrix that is disposable for hygienic reasons.

Distinguishability, dynamic range, and number of measurements were assessed for different measurement strategies as well as electrode spacings of 2 and 4 mm to obtain optimal distinguishability between malignant and benign lesions. Twenty-one measurement strategies were defined to reconstruct images. These strategies were generated by logically combining different sets of electrode pairs for current drive and voltage measurement. Performance criteria were computed for images reconstructed from data acquired with the different strategies and results suggest that the optimal strategy is 5γ . For this strategy, DR is equal to 37.69 dB which is significantly lower than the 60 dB threshold previously mentioned and the number of measurements is 624 for an acquisition time under a second. While D is slightly lower (0.1290) for this strategy than for the strategy using all possible measurements, images show minimal visible differences in target reconstruction.

This measurement strategy consists in acquiring voltage and applying current using only adjacent electrode pairs. Furthermore, electrode pairs used to apply current are always located at a $\pm 45^\circ$ angle with electrode pairs used to measure voltage. Such a strategy provides orthogonal component data information along two axes for all measurements while maintaining a low DR. Strategy 5γ was implemented in the microcontrollers that supervise the measurement strategy and then experimentally validated. The use of adjacent pairs of electrodes provides high sensitivity in upper skin layers resulting in maximum distinguishability, as confirmed by (Casas and Rosell, 1997), which is essential to detect early stage malignant lesions.

While the proposed measurement strategy was optimized for distinguishability of skin lesions, it could also prove efficient for other applications of EIT requiring planar electrode topologies such as breast cancer screening or geological applications. Further studies would however be required to validate the new measurement strategy for another application.

CHAPITRE 6

Discussion générale

Cette thèse de doctorat présente les travaux permettant d'adapter un système de TIE au contexte dermatologique pour détecter le cancer de la peau. Ces travaux ont été décrits sous la forme de quatre articles scientifiques. Ce chapitre présente une synthèse du projet comportant un retour sur les objectifs.

6.1 Retour sur les objectifs spécifiques

Quatre objectifs spécifiques ont été définis dans le cadre de ce projet de doctorat : 1) développer un modèle par éléments finis de la peau, 2) développer des algorithmes de reconstruction d'images, 3) adapter un système de TIE au contexte dermatologique et 4) valider le système en effectuant des tests expérimentaux. Une synthèse des travaux permettant l'atteinte de ces objectifs spécifiques est présentée dans les paragraphes suivants.

Le laboratoire d'instrumentation et d'imagerie biomédicales de l'École Polytechnique de Montréal a conçu plusieurs générations de systèmes de TIE pour des applications pulmonaires. La dernière génération de systèmes a été adaptée au contexte dermatologique grâce à des solutions innovatrices. Étant donné qu'un tel système pour la détection du cancer de la peau n'a encore jamais été réalisé, le premier objectif spécifique visait à développer un modèle par éléments finis afin d'étudier le comportement électrique de la peau, de trouver les fréquences optimales pour discriminer différents types de lésions et de résoudre le problème direct en TIE. Un modèle complet de la peau a été développé avec les différentes couches cutanées, la matrice d'électrodes semi-invasives et différents types de lésions bénignes et malignes. La méthode par éléments finis a été utilisée afin de générer un maillage tétraédrique en trois dimensions modélisant les diverses structures cutanées. Pour éviter de générer un maillage dans des régions très minces tels les membranes cellulaires, les membranes nucléaires et le liquide extracellulaire, ce qui augmenterait inutilement le nombre d'éléments tétraédriques, une nouvelle méthode de modélisation hybride a été développée. Pour ce modèle hybride, les membranes cellulaires et le liquide extracellulaire ont été respectivement caractérisés par des surfaces diélectriques (composants électriques) et conductrices (maillages 2D) tandis que les autres structures cellulaires de la peau ont été modélisées par des maillages 3D. Ces différents maillages ont ensuite été assemblés pour obtenir le modèle hybride complet.

Le modèle a été utilisé pour analyser le comportement électrique complexe de la peau

normale et de trois types de lésions. La distribution de densité de courant a également été simulée pour étudier la profondeur de pénétration du courant à différentes fréquences. L'analyse des résultats démontrent que la profondeur de pénétration du courant augmente avec la fréquence. Comme les couches supérieures de la peau sont formées d'une grande densité de cellules mortes et de ponts intercellulaires qui sont hautement résistifs, ceux-ci sont court-circuités aux plus hautes fréquences, ce qui permet au courant de circuler plus profondément dans les tissus. La profondeur de pénétration du courant dépend également de la distance entre la source et le puits de courant. Plus la distance entre ces électrodes est grande, plus le courant circule en profondeur dans les tissus. De plus, les résultats démontrent que la distribution de densité de courant à 1 MHz est relativement la même pour le naevus dysplastique et le mélanome. Des fréquences inférieures à 10 kHz seraient donc optimales pour discriminer les lésions malignes des bénignes. Le modèle par éléments finis de la peau a également permis de simuler les mesures et de résoudre le problème direct en TIE, une étape essentielle à la reconstruction d'images.

Pour atteindre le deuxième objectif spécifique de ce projet et remédier aux problèmes reliés à l'utilisation d'une topologie d'électrodes planaire, le développement et l'étude de nouveaux algorithmes de reconstruction d'images 3D ont été réalisés. La reconstruction d'images en TIE est un problème mal conditionné car seules les mesures de tension à la surface de la région d'intérêt sont utilisées. Dans le domaine dermatologique, le mauvais conditionnement du problème est encore plus sévère car les mesures de tension sont acquises à l'aide d'une topologie d'électrodes planaire à la surface de la peau. Des techniques de régularisation sont donc nécessaires pour reconstruire des images de qualité. Plusieurs techniques de reconstruction ont été proposées dans la littérature comme la décomposition en valeurs singulières tronquée, les techniques basées sur la régularisation de Tikhonov ou l'algorithme du MAP. Bien qu'en général ces méthodes reconstruisent correctement les variations de conductivité, les images 3D reconstruites à partir de données acquises avec une topologie d'électrodes planaire incluent de nombreux artefacts. Pour résoudre ce problème, une méthode combinant la méthode du MAP avec la décomposition en valeurs singulières tronquée a été développée et comparée aux algorithmes habituellement utilisés pour la reconstruction d'images en TIE. Les résultats démontrent que les inclusions ont été reconstruites avec moins d'artefacts que pour les autres algorithmes. La méthode a été comparée à l'algorithme du MAP, à la décomposition en valeurs singulières tronquée, et à la méthode NOSER. Les images obtenues avec la nouvelle méthode ont démontré une amélioration générale des critères de performance tels l'erreur de position, la résolution, la déformation de la forme de l'inclusion et les artefacts. Les résultats démontrent que cet algorithme est bien adapté pour le contexte dermatologique où une topologie d'électrodes planaire est utilisée.

De plus, l'utilisation d'une matrice d'électrodes planaire peut entraîner une déconnexion ou une augmentation de l'impédance de contact pour certaines électrodes lorsque les mesures sont acquises sur une lésion ayant par exemple une morphologie particulière ou qui est localisée sur des régions courbes du corps tels le nez ou les oreilles. Pour éviter ce problème qui engendre des artéfacts dans les images, une méthode en deux parties permettant de compenser pour les données invalides générées par les électrodes fautives a été développée et testée. La première partie de la méthode a permis la gestion des électrodes déconnectées sans connaissance *a priori* des électrodes fautives. Le nouvel algorithme permet de pondérer chaque mesure en utilisant le principe de réciprocité tension-courant. Cela évite le rejet complet de toutes les mesures acquises par des électrodes mal connectées. Les résultats ont démontré que cette méthode permet d'utiliser adéquatement la portion valide des mesures. La deuxième partie de la méthode permet de détecter automatiquement les électrodes fautives lorsque moins de quatre électrodes sont déconnectées. Les résultats démontrent une sensibilité de 100 % pour la détection d'une électrode fautive et de 80 % lorsqu'il y en a deux. La détection automatique des électrodes fautives permet au personnel clinique de remédier au problème pendant l'acquisition afin de minimiser les artéfacts dans les images. Cet algorithme est compatible avec tous les protocoles d'acquisition de mesure impliquant quatre électrodes pour lesquelles le principe de réciprocité tension-courant est applicable (Smith *et al.*, 1995; Cherepenin *et al.*, 2002; Draeger, 2010; Moumbe, 2011; Sigmen, 2012).

La dernière génération de systèmes de TIE développés à l'École Polytechnique de Montréal a ensuite nécessité une adaptation physique au contexte dermatologique. Pour atteindre le troisième objectif spécifique de ce projet qui mentionnait l'adaptation du système au contexte dermatologique, le nouveau système a donc été équipé d'une sonde que le clinicien peut tenir dans sa main et appliquer sur la lésion étudiée (figure 6.1). La sonde comprend une matrice de seize électrodes semi-invasives qui est interchangeable d'un patient à l'autre pour des raisons d'hygiène (figure 6.2). Pour réaliser les électrodes de cette matrice, des connecteurs 88 broches espacées de 2 mm et plaquées or ont été utilisés. Les broches ont respectivement une longueur et un rayon de 3,65 mm et de 250 μm . Sur les 88 broches, seize d'entre elles sont utilisées comme électrodes (espacées de 2 ou 4 mm selon la résolution désirée) et une dix-septième agit comme masse. Ces connecteurs ont plusieurs avantages : dotés d'électrodes isolées électriquement, non toxiques, interchangeables et peu dispendieux.

Le boîtier de la sonde inclut un circuit imprimé permettant à la sonde de s'interfacer avec le MEA à l'aide de connecteurs 20 broches. Deux versions du circuit imprimé ont été conçues : la première version permet de supporter des espacements entre les électrodes de 2 mm (figure 6.3(a)) tandis que la deuxième supporte des espacements de 4 mm (figure 6.3(b)). Un espacement plus petit entre les électrodes offre une plus grande résolution en surface de

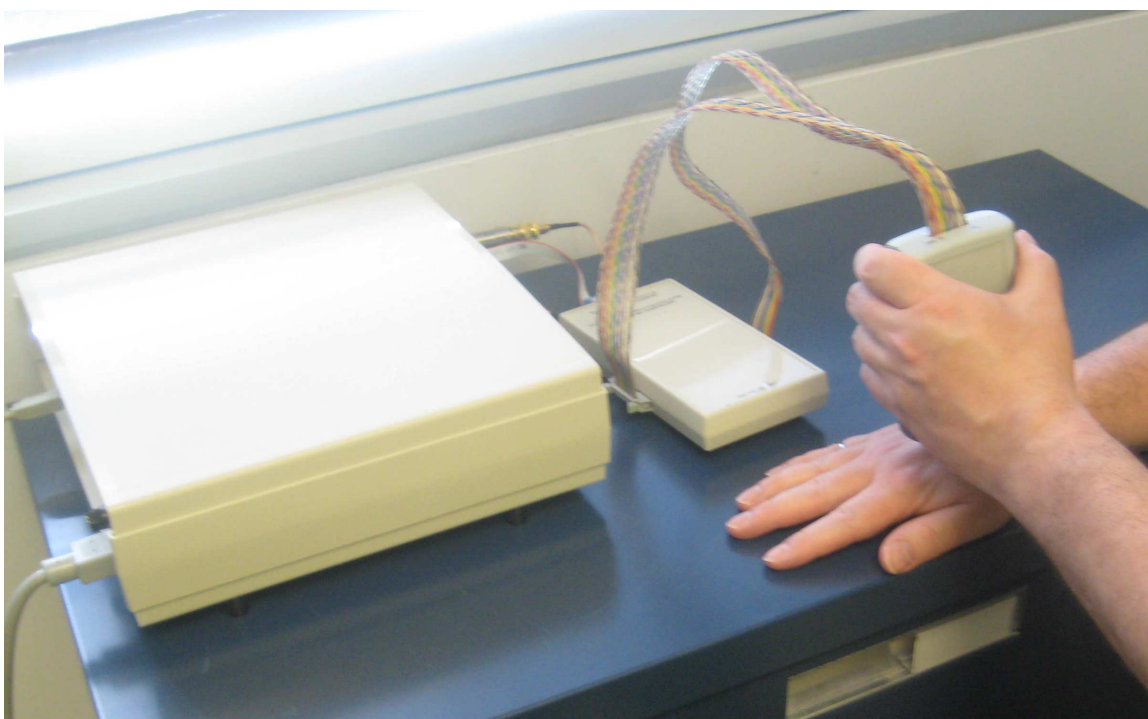


Figure 6.1 Système de TIE adapté au contexte dermatologique qui comprend une sonde que le clinicien peut appliquer sur la lésion.

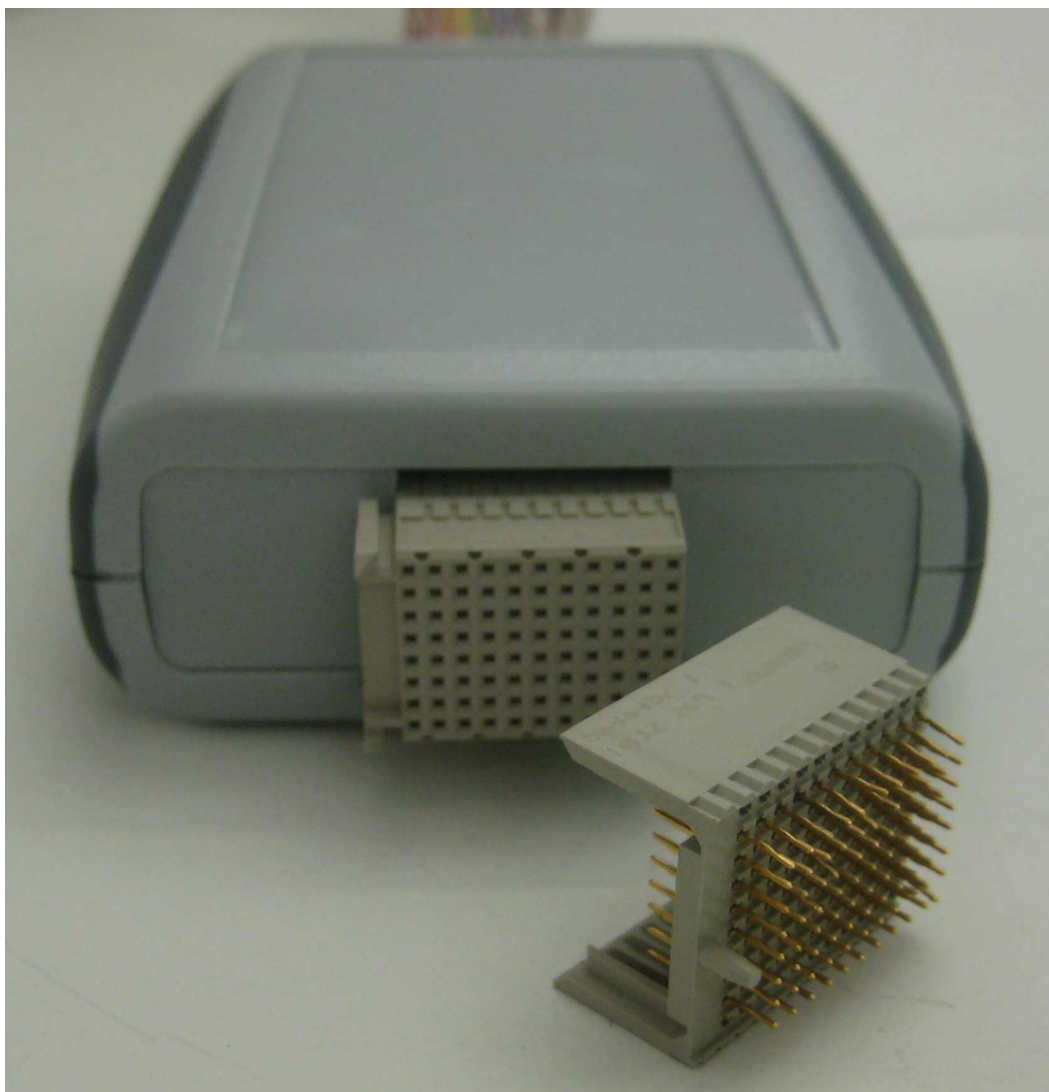


Figure 6.2 Sonde comprenant une matrice d'électrodes semi-invasives qui est interchangeable d'un patient à l'autre.

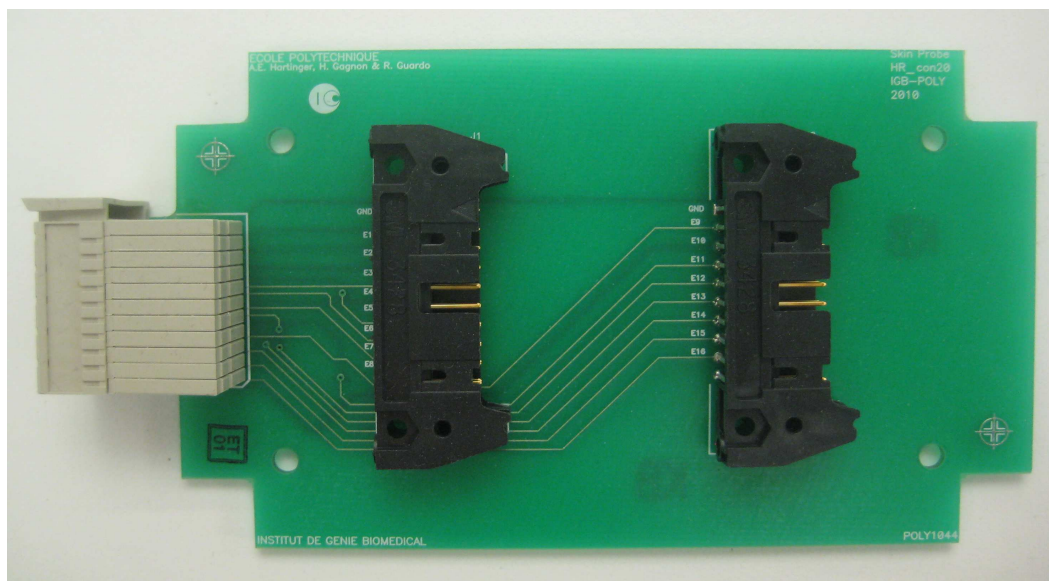
la peau tandis qu'un espacement plus grand permet d'imager des lésions en profondeur et accommode des lésions plus larges.

La reprogrammation en langage assembleur des microcontrôleurs qui contrôlent la séquence d'acquisition des mesures a également été essentielle pour permettre l'acquisition des données selon une nouvelle stratégie de mesure adaptée à la détection du cancer de la peau. Plusieurs stratégies de mesure ont été étudiées et comparées à l'aide de trois critères de performance : la distinguabilité, la plage dynamique et le nombre de mesures. Cette approche a permis d'identifier la stratégie optimale permettant de discriminer les lésions bénignes des malignes. La stratégie de mesure retenue utilise uniquement des paires d'électrodes adjacentes et consiste à appliquer le courant par une paire d'électrodes formant un angle de $\pm 45^\circ$ avec la paire d'électrodes de mesure. Cette stratégie permet d'obtenir de l'information selon des composantes orthogonales avec un nombre minimal de mesures (624), une faible plage dynamique (37,69 dB) et une bonne distinguabilité (0,1290).

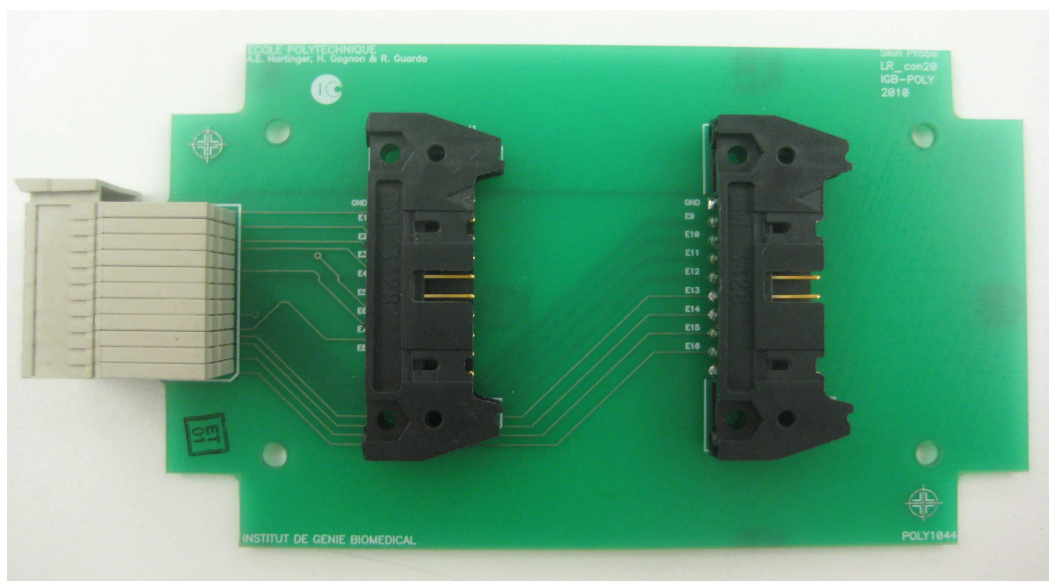
Une fois le système de TIE adapté au contexte dermatologique, ses performances ont été validées à l'aide d'essais expérimentaux sur des fantômes de gélatine dans le but d'atteindre le quatrième objectif spécifique. La figure 6.4 illustre le montage expérimental des tests sur un fantôme de gélatine rectangulaire mesurant $15 \times 10 \times 8$ cm. La région de droite du fantôme est homogène tandis que celle de gauche inclut en surface une bille de verre. Des données ont été acquises sur la région homogène puis sur la bille afin de reconstruire des images différentielles de distribution de conductivité entre ces deux régions. Étant donné que la gélatine est un milieu relativement résistif, un atténuateur de 20 dB a été utilisé pour réduire le courant appliqué d'un facteur dix afin d'éviter la saturation des préamplificateurs du MEA. Plusieurs acquisitions ont été effectuées avec la nouvelle stratégie de 624 mesures (stratégie 5γ) et la stratégie de Sheffield utilisée pour les applications pulmonaires.

La figure 6.5(a) représente une reconstruction 3D à partir des données acquises lorsque la matrice d'électrodes espacées de 4 mm était centrée sur la bille. Étant donné que la bille est très résistive, elle est représentée par une inclusion de couleur bleu allant vers le blanc. Des données ont ensuite été acquises en décentrant la matrice d'électrodes par rapport à la bille afin de visualiser son déplacement apparent dans les images. La figure 6.5(b) présente le cas où la matrice d'électrodes est située à gauche de la bille. Les résultats expérimentaux ont permis de confirmer les améliorations apportées par la nouvelle stratégie de mesure.

Des tests *in vivo* ont ensuite été réalisés sur des cicatrices et au niveau de l'artère radiale pour valider davantage les performances du système et des algorithmes. Avant chaque acquisition, la région de la peau étudiée a été exfoliée avec un gel abrasif puis imbibée d'eau saline pendant 60 secondes afin de minimiser l'impédance de contact de la peau. Des images préliminaires ont été reconstruites à partir des mesures réalisées sur une cicatrice profonde et une



(a)



(b)

Figure 6.3 Circuits imprimés permettant à la sonde de s'interfacer au MEA en supportant des espacements entre les électrodes a) de 2 mm (haute résolution) et b) de 4 mm (basse résolution).

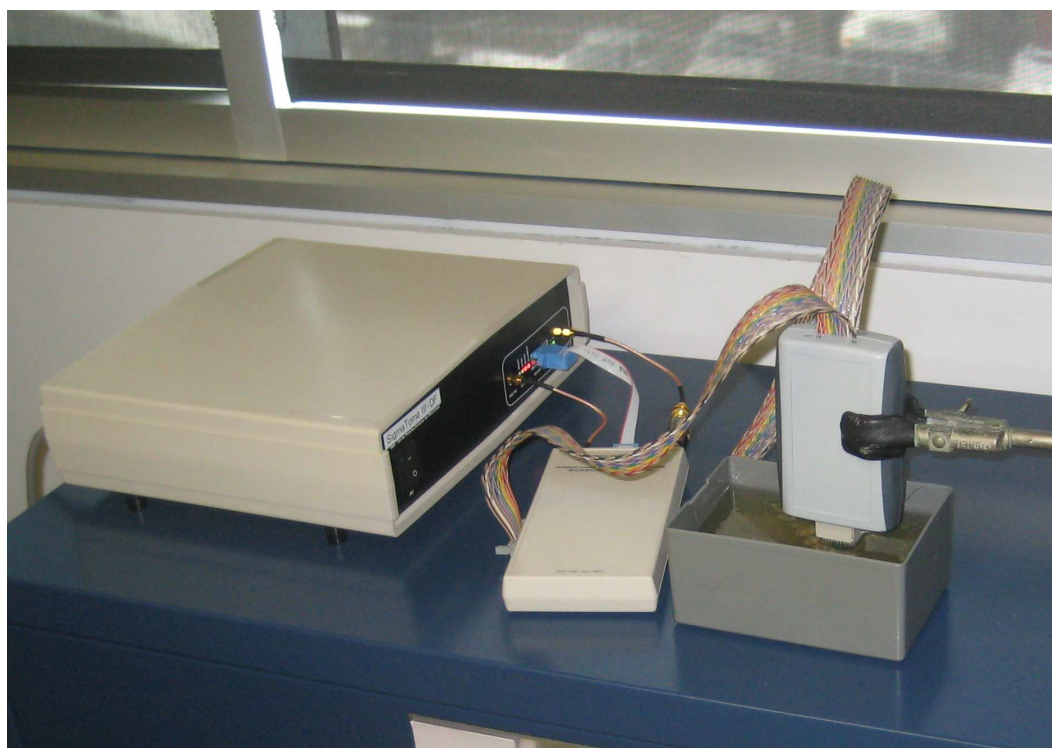


Figure 6.4 Montage expérimental pour les acquisitions sur un fantôme de gélatine.

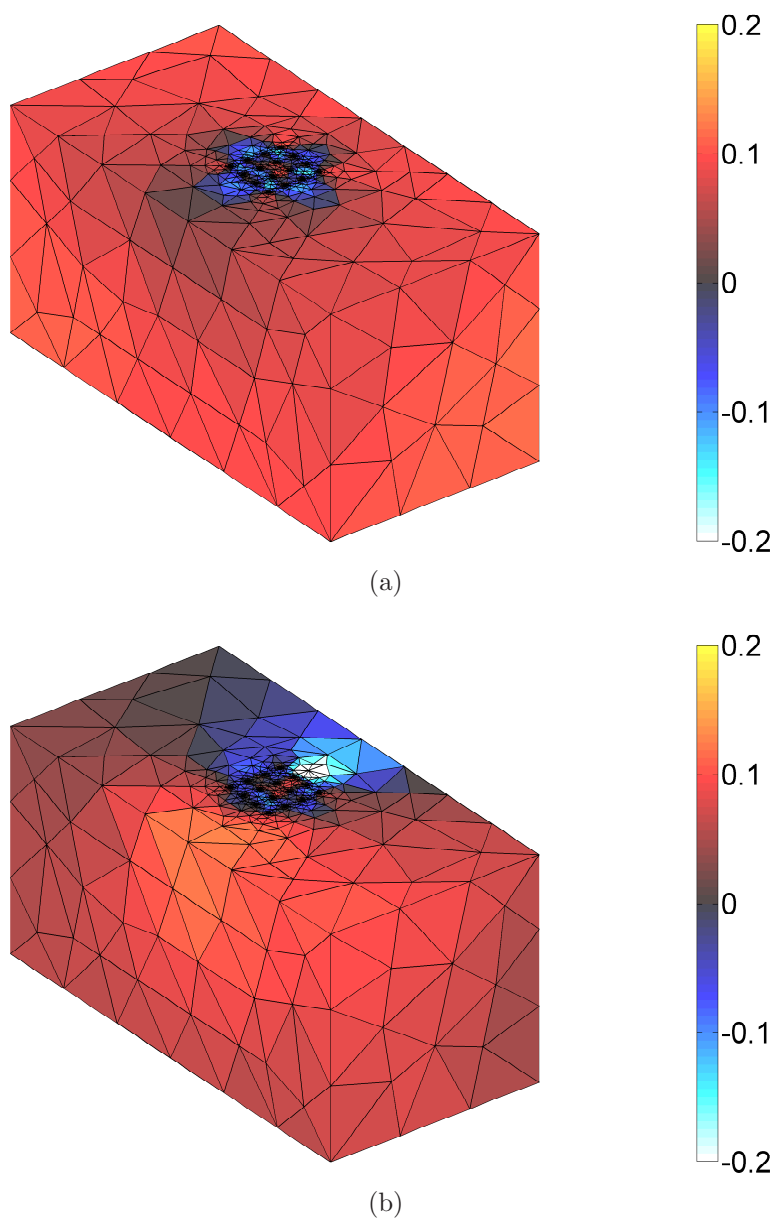


Figure 6.5 Images *in vitro* de la distribution de conductivité illustrant une bille en verre dans un fantôme de gélatine. Matrice d'électrodes a) centrée au-dessus de la bille et b) décentrée à gauche de la bille. Dans les images, le rouge allant vers le jaune indique une augmentation de conductivité tandis que le bleu allant vers le blanc représente une diminution de conductivité. La bille est représentée par une inclusion bleue allant vers le blanc dans les images.

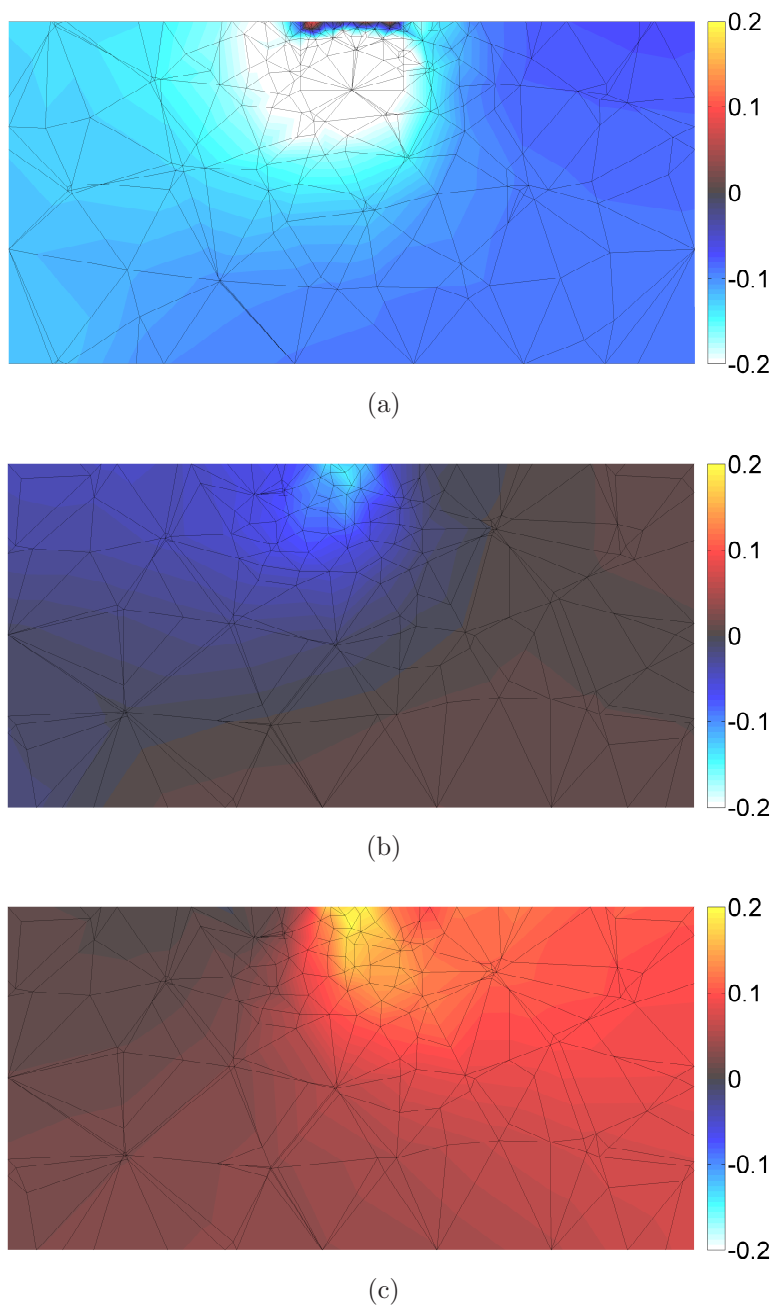


Figure 6.6 Coupes transverses d'une image 3D de la distribution de conductivité a) d'une cicatrice profonde, b) d'une cicatrice superficielle et c) de l'artère radiale. Dans les images, le rouge allant vers le jaune indique une augmentation de conductivité tandis que le bleu allant vers le blanc représente une diminution de conductivité.

cicatrice superficielle. Les mesures de référence ont été acquises sur la peau saine adjacente. L'analyse des résultats de la figure 6.6(a)-(b) permet de constater que la cicatrice profonde est reconstruite par une vaste inclusion blanche très résistive tandis que la cicatrice superficielle est représentée par une inclusion plus étroite et moins profonde conformément à la réalité. Des mesures ont ensuite été acquises sur l'artère radiale et ont permis de reconstruire une inclusion conductrice représentée en jaune à cause de la conductivité élevée du sang (figure 6.6(c)). Ces images préliminaires semblent adéquatement représenter les structures sous-jacentes.

6.2 Retour sur l'objectif général

L'objectif général de ce projet de doctorat consistait à concevoir le premier système de TIE permettant de détecter le cancer de la peau. Les travaux décrits dans cette thèse ont mené au premier prototype de système de TIE équipé d'une sonde que le clinicien peut tenir dans sa main et appliquer sur la lésion suspecte. Des solutions originales ont permis le développement d'un modèle complet par éléments finis de la peau, d'algorithmes de reconstruction d'images et d'une nouvelle stratégie d'acquisition des mesures adaptés au contexte dermatologique où une topologie d'électrodes planaire est utilisée. Des tests expérimentaux ont permis de valider le modèle, les algorithmes de reconstruction d'images, la nouvelle stratégie de mesure ainsi que le système adapté au contexte dermatologique. Des essais *in vivo* préliminaires ont également été réalisés et ont permis de reconstruire des images de structures telles des cicatrices et des artères.

CHAPITRE 7

Conclusion

Les travaux décrits dans cette thèse ont mené au développement de solutions innovatrices dans le domaine de la TIE pour les applications dermatologiques et ont permis de mettre en évidence certains problèmes pratiques. Ceux-ci devront être réglés avant de mener une première étude pilote sur des patients qui doivent subir une biopsie de lésions suspectes.

7.1 Recommendations

7.1.1 Impédance électrode-peau

Les premières acquisitions *in vivo* ont été effectuées sur une peau normale et ont rapidement indiqué des problèmes de haute impédance de contact électrode-peau reflétée par un signal d'acquisition saturé (figure 7.1(a)). Trois solutions ont donc été testées : 1) imbiber la peau d'acétone pour dissoudre le *stratum corneum*, 2) exfolier mécaniquement la peau avec un gel abrasif et 3) appliquer de l'eau saline sur la peau pour réduire son impédance. Tel que démontré à la figure 7.1(b)-(d), les trois solutions ont permis indépendamment de réduire l'impédance de la peau et de ce fait même, l'amplitude du signal d'acquisition. Bien que la solution utilisant l'acétone ait permis de diminuer l'impédance de la peau (figure 7.1(b)), celle-ci a été rejetée étant donné sa toxicité et son odeur désagréable. L'approche utilisant le gel abrasif a permis de minimiser l'impédance à un degré moindre mais constant pendant toute la durée des acquisitions (figure 7.1(c)). L'utilisation de l'eau saline est la solution la moins invasive et la plus efficace en réduisant le plus significativement l'impédance de la peau (figure 7.1(d)). Il faut cependant légèrement assécher la peau avant d'effectuer les acquisitions car la pellicule d'eau restant à la surface court-circuite les électrodes résultant en un signal de tension très faible (figure 7.1(e)). En observant le signal de tension en temps réel, il était cependant relativement facile de trouver le bon équilibre. De plus, l'effet de l'eau saline ne dure que quelques minutes avant que la solution ne s'évapore et que l'impédance de contact réaugmente à nouveau. Étant donné ces résultats, une abrasion mécanique avec le gel suivi de l'application d'eau saline pendant 60 secondes est préconisée pour effectuer les tests *in vivo* subséquents de façon à combiner l'effet des deux méthodes. Une étude plus élaborée serait cependant souhaitable pour identifier le protocole optimal de préparation de la peau préalable aux mesures.

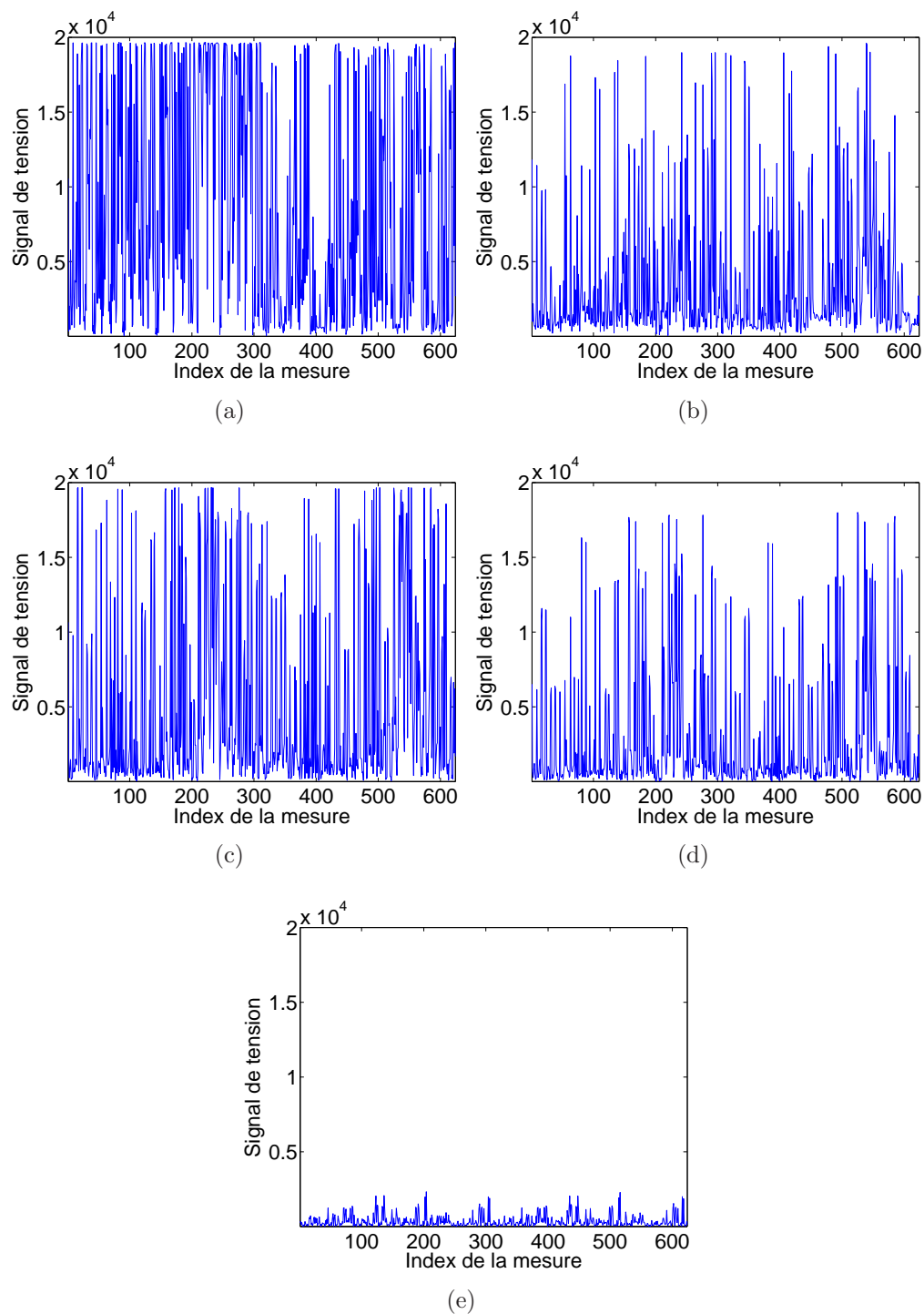


Figure 7.1 Signal de tension en unités arbitraires de tension en fonction de l'index de la mesure. Le signal de tension est mesuré sur une peau a) n'ayant subi aucune préparation, b) imbibée d'acétone, c) exfoliée avec un gel abrasif, d) imbibée d'eau saline et légèrement asséchée et e) imbibée d'eau saline.

7.1.2 Matrice d'électrodes

Afin d'établir un bon contact électrode-peau, une certaine pression devait être appliquée sur la sonde pendant l'acquisition des mesures. La pression optimale à appliquer était difficile à évaluer de façon à maintenir un bon contact électrode-peau sans toutefois que les électrodes irritent la peau. Malgré les précautions prises pendant les acquisitions, le sujet ressentait un certain inconfort et une légère irritation de la peau apparaissait après les mesures. La figure 7.2 présente une photo de l'avant-bras du sujet suite à des acquisitions effectuées sur une cicatrice et la peau saine adjacente où l'irritation subséquente aux mesures est clairement visible. Cette irritation disparaissait d'elle même quelques heures après l'acquisition. Pour remédier à ces problèmes, des électrodes plus étroites et plus courtes seraient à considérer de façon à précisément contrôler la profondeur de pénétration des couches superficielles de la peau. Des électrodes très petites pourraient entièrement pénétrer les couches superficielles de la peau jusqu'à la plaque qui retient les électrodes à la base de la matrice. Cela permettrait également de réduire la pression ressentie qui serait alors répartie sur toute la surface de la plaque de la matrice et non seulement au niveau de la pointe des électrodes. Pour réaliser les électrodes du premier prototype du système, des connecteurs 88 broches plaquées or ont été utilisés. Les broches des connecteurs correspondaient aux propriétés initialement recherchées tout en représentant une solution peu dispendieuse. Les tests *in vivo* ont cependant permis de constater que ces broches provoquent un certain inconfort et irritent légèrement la peau. La microfabrication d'électrodes sur mesure serait une solution à envisager pour obtenir les caractéristiques électriques et géométriques optimales : électrodes minimalement invasives, isolées électriquement et constituées d'un alliage non toxique dont l'impédance est très faible. Ces nouvelles électrodes pourront ensuite être validées et caractérisées expérimentalement. Suite à des résultats concluants, une première étude pilote sur des patients pourra alors être envisagée.

7.1.3 Sonde dermatologique

Pour ce premier prototype de système, le boîtier de la sonde a été construit comme un module séparé des circuits électroniques de première ligne afin de minimiser sa taille. En ce qui concerne le prochain prototype, il serait cependant avantageux d'inclure tous les circuits électroniques de première ligne dans le boîtier de la sonde. Cela permettrait d'optimiser la précision du système en réduisant les capacités parasites et l'interférence mutuelle tout en évitant l'utilisation de câbles d'interconnexion aux électrodes. Les circuits du MEA devront alors être miniaturisés et réorganisés de façon à ce que le clinicien soit en mesure de tenir la sonde dans sa main et ce sans dégrader les performances du système tels l'impédance de



Figure 7.2 Avant-bras d'un sujet sur lequel des acquisitions ont été effectuées au niveau d'une cicatrice (située en bas à l'intersection des traits en rouge) et de la peau saine adjacente (située en haut à l'intersection des traits en rouge).

sortie et la transconductance des sources de courant ainsi que l'impédance d'entrée et le gain des préamplificateurs de tension.

De plus, étant donné que la peau est un organe relativement résistif, un atténuateur de 20 dB a été utilisé pendant les tests *in vivo* pour réduire le courant appliqué de façon à ne pas faire saturer le signal de tension mesuré. Les nouveaux circuits du MEA pourront tenir compte de cet effet en réduisant la transconductance de la source de courant d'un facteur dix. Ceci pourrait avoir un effet bénéfique en augmentant de façon importante l'impédance de sortie de la source de courant et ainsi rendre le système moins sensible aux variations d'impédance de contact électrode-peau.

7.1.4 Images bifréquences

Pour le développement de ce premier prototype de système de TIE adapté à la détection du cancer de la peau, des images différentielles entre deux instants ont été reconstruites. Dans le contexte dermatologique, ces images représentent la différence de conductivité entre la lésion suspecte et la peau saine adjacente.

Une avenue de recherche intéressante serait la reconstruction et l'analyse d'images bifréquences qui correspondent à la différence de conductivité entre deux fréquences d'excitation. Les images seraient reconstruites à partir de mesures acquises sur la lésion pour deux fréquences simultanées d'excitation. La fréquence de référence serait élevée (environ 1 MHz) pour minimiser la différence de conductivité entre les diverses structures de la peau tandis que la deuxième fréquence serait préférablement inférieure à 10 kHz pour maximiser la distinguabilité entre une lésion maligne et une bénigne. Ce type d'images serait reconstruit en utilisant une extension de la méthode du MAP (Hartinger *et al.*, 2007).

La reconstruction d'images bifréquences est cependant très sensible aux imperfections des circuits électroniques du système d'acquisition de données. Ces imperfections contribuent à la formation d'artéfacts indésirables dans les images. Pour remédier à ce problème, un modèle des circuits électroniques qui tient compte des imperfections du système devrait être introduit dans les algorithmes de reconstruction d'images (Hartinger *et al.*, 2007).

Ce type de reconstruction aurait l'avantage d'éviter la prise de mesures sur la peau saine adjacente réduisant ainsi le temps d'acquisition et minimisant les erreurs résultant des manipulations lors du changement de position de la sonde.

7.2 Perspectives d'avenir

Les réalisations décrites dans cette thèse ont permis de concevoir et de tester le premier prototype d'un système de TIE adapté au contexte dermatologique. Lorsque les améliorations

pratiques décrites ci-haut seront apportées, la prochaine étape serait la réalisation d'une étude pilote avec la collaboration de dermatologues et de dermatopathologistes du Centre hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM).

Une fois le protocole de recherche approuvé par les comités d'éthique de l'École Polytechnique de Montréal et du CHUM, le système pourra être validé sur des patients devant subir une biopsie pour des lésions suspectes. Le diagnostic différentiel du médecin et les trouvailles cliniques pourront être notées. Les échantillons devront ensuite être envoyés au laboratoire de dermatopathologie dans le but de déterminer le diagnostic, l'indice de Clark et l'indice de Breslow (Fitzpatrick *et al.*, 2001). Une portion des mesures acquises pourra alors être utilisée comme groupe d'entraînement pour développer les algorithmes de paramétrisation et de classification automatique menant au diagnostic des lésions. Ces tests permettraient de réaliser une première étude pilote en TIE sur des patients devant subir une biopsie d'une lésion cutanée suspecte.

L'implantation d'un tel système en milieu clinique permettrait d'augmenter la sensibilité et la spécificité de diagnostic du cancer de la peau, ce qui aurait un impact direct sur la qualité de vie du patient et des frais de santé. Une meilleure détection des lésions malignes réduirait les risques d'hospitalisation et de chirurgies majeures. De plus, la diminution du nombre de lésions inutilement biopsiées minimiserait les frais de laboratoire ainsi que le nombre de visites chez le médecin, tout en réduisant le stress subi par le patient en attente des résultats de sa biopsie.

RÉFÉRENCES

- Åberg, P. (2004). *Skin cancer as seen by electrical impedance*. Thèse de doctorat, Karolinska Inst. Univ., Stockholm, Suède.
- Åberg, P., Nicander, I., Hansson, J., Geladi, P., Holmgren, U. et Ollmar, S. (2004). Skin cancer identification using multifrequency electrical impedance - a potential screening tool. *IEEE Trans. Biomed. Eng.*, 51(12), 2097–2102.
- Åberg, P., Geladi, P., Nicander, I., Hansson, J., Holmgren, U. et Ollmar, S. (2005). Non-invasive and microinvasive electrical impedance spectra of skin cancer - a comparison between two techniques. *Skin Res. Technol.*, 11(4), 281–286.
- Åberg, P., Birgersson, U., Elsner, P., Mohr, P. et Ollmar, S. (2011). Electrical impedance spectroscopy and the diagnostic accuracy for malignant melanoma. *Exp. Dermatol.*, 20(8), 648–652.
- Adby, P. R. (1980). *Applied Circuit Theory: Matrix and Computer Methods*. Chichester, Royaume-Uni: Ellis Horwood.
- Adler, A. et Guardo, R. (1996). Electrical impedance tomography: regularized imaging and contrast detection. *IEEE Trans. Med. Imaging*, 15(2), 170–179.
- Adler, A. (2004). Accounting for erroneous electrode data in electrical impedance tomography. *Physiol. Meas.*, 25(1), 227–238.
- Adler, A., Arnold, J. H., Bayford, R., Borsic, A., Brown, B., Dixon, P., Faes, T. J. C., Frerichs, I., Gagnon, H., Gärber, Y., Grychtol, B., Hahn, G., Lionheart, W. R. B., Malik, A., Patterson, R. P., Stocks, J., Tizzard, A., Weiler, N. et Wolf, G. K. (2009). GREIT: a unified approach to 2D linear EIT reconstruction of lung images. *Physiol. Meas.*, 30(6), S35–S55.
- Adler, A., Gaggero, P. O. et Maimaitijiang, Y. (2011). Adjacent stimulation and measurement patterns considered harmful. *Physiol. Meas.*, 32(7), 731–744.
- Andreassi, M. et Andreassi, L. (2007). Utility and limits of noninvasive methods in dermatology. *Expert Rev. Dermatol.*, 2(3), 249–255.
- Asami, K., Takahashi, Y. et Takashima, S. (1989). Dielectric properties of mouse lymphocytes and erythrocytes. *Biochim. Biophys. Acta*, 1010(1), 49–55.
- Asfaw, Y. et Adler, A. (2005). Automatic detection of detached and erroneous electrodes in electrical impedance tomography. *Physiol. Meas.*, 26(2), S175–S183.

- Bagshaw, A. P., Liston, A. D., Bayford, R. H., Tizzard, A., Gibson, A. P., Tidswell, A. T., Sparkes, M. K., Dehghani, H., Binnie, C. D. et Holder, D. S. (2003). Electrical impedance tomography of human brain function using reconstruction algorithms based on the finite element method. *Neuroimage*, 20(2), 752–764.
- Beetner, D. G., Kapoor, S., Manjunath, S., Zhou, X. et Stoecker, W. V. (2003). Differentiation among basal cell carcinoma, benign lesions, and normal skin using electrical impedance. *IEEE Trans. Biomed. Eng.*, 50(8), 1020–1025.
- Betta, G., Di Leo, G., Fabbrocini, G., Paolillo, A. et Sommella, P. (2006). Dermoscopic image-analysis system: estimation of atypical pigment network and atypical vascular pattern. *IEEE Int. Workshop Med. Meas. Appl. Proc.*, 63–67.
- Bonovas, P. M., Kyriacou, G. A. et Sahalos, J. N. (2001). A realistic three dimensional FEM of the human head. *Physiol. Meas.*, 22(1), 65–76.
- Bordi, F., Cametti, C., Rosi, A. et Calcabrini, A. (1993). Frequency domain electrical conductivity measurements of the passive electrical properties of human lymphocytes. *Biochim. Biophys. Acta.*, 1153(1), 77–88.
- Borsic, A., Halter, R., Wan, Y., Hartov, A. et Paulsen, K. D. (2009). Sensitivity study and optimization of a 3D electric impedance tomography prostate probe. *Physiol. Meas.*, 30(6), S1–S18.
- Brochez, L., Verhaeghe, E., Bleyen, L. et Naeyaert, J.-M. (2001). Diagnostic ability of general practitioners and dermatologists in discriminating pigmented skin lesions. *J. Am. Acad. Dermatol.*, 44(6), 979–986.
- Canadian Cancer Society. (2007). Canadian Cancer Statistics. Consulté le 9 Octobre 2007, Tiré de <http://www.cancer.ca>.
- Casas, O. et Rosell, J. (1997). What is the optimal injection strategy in electrical impedance tomography? *Med. Biol. Eng. Comput.*, 35(Suppl. 1), 319.
- Cheney, M., Isaacson, D., Newell, J. C., Simske, S. et Goble, J. (1990). NOSER: An algorithm for solving the inverse conductivity problem. *Int. J. Imaging Syst. Technol.*, 2(2), 66–75.
- Cherepenin, V., Karpov, A., Korjenevsky, A., Kornienko, V., Kultiasov, Y., Mazaletskaya, A. et Mazourov, D. (2002). Preliminary static EIT images of the thorax in health and disease. *Physiol. Meas.*, 23(1), 33–41.
- Clay, M. T. et Ferree, T. C. (2002). Weighted regularization in electrical impedance tomography with applications to acute cerebral stroke. *IEEE Trans. Med. Imaging*, 21(6), 629–637.

- Coulombe, N., Gagnon, H., Marquis, F., Skrobik, Y. et Guardo, R. (2005). A parametric model of the relationship between EIT and total lung volume. *Physiol. Meas.*, 26(4), 401–411.
- Davidson, J. L., Ruffino, L. S., Stephenson, D. R., Mann, R., Grieve, B. D. et York, T. A. (2004). Three-dimensional electrical impedance tomography applied to a metal-walled filtration test platform. *Meas. Sci. Technol.*, 15(11), 2263–2274.
- Dehghani, H., Soni, N., Halter, R., Hartov, A. et Paulsen, K. D. (2005). Excitation patterns in three-dimensional electrical impedance tomography. *Physiol. Meas.*, 26(2), S185–S197.
- Denis, A., Marache, A., Obellianne, T. et Breyse, D. (2002). Electrical resistivity borehole measurements: application to an urban tunnel site. *J. Appl. Geophys.*, 50(3), 319–331.
- Dräger. (2010). Electrical Impedance Tomography. Consulté le 24 août 2012, Tiré de <http://www.draeger.com>
- Dua, R., Beetner, D. G., Stoecker, W. V. et Wunsch, D. C. (2004). Detection of basal cell carcinoma using electrical impedance and neural networks. *IEEE Trans. Biomed. Eng.*, 51(1), 66–71.
- Emtestam, L., Nicander, I., Stenström, M. et Ollmar, S. (1998). Electrical impedance of nodular basal cell carcinoma: a pilot study. *Dermatology*, 197(4), 313–316.
- Fabrizi, L., Sparkes, M., Horesh, L., Perez-Juste Abascal, J. F., McEwan, A., Bayford, R. H., Elwes, R., Binnie, C. D. et Holder, D. S. (2006). Factors limiting the application of electrical impedance tomography for identification of regional conductivity changes using scalp electrodes during epileptic seizures in humans. *Physiol. Meas.*, 27(5), S163–S174.
- Faes, T. J. C., van der Meij, H. A., de Munck, J. C. et Heethaar, R. M. (1999). The electric resistivity of human tissues (100 Hz–10 MHz): a meta-analysis of review studies. *Physiol. Meas.*, 20(4), R1–R10.
- Fitzpatrick, T. B., Johnson, R. A., Wolff, K. et Suurmond, D. (2001). *Color Atlas and Synopsis of Clinical Dermatology*. New York, États-Unis: McGraw-Hill.
- Frerichs, I. (2000). Electrical impedance tomography (EIT) in applications related to lung and ventilation: a review of experimental and clinical activities. *Physiol. Meas.*, 21(2), R1–R21.
- Gabriel, S., Lau, R. W. et Gabriel, C. (1996). The dielectric properties of biological tissues: II. Measurements in the frequency range 10 Hz to 20 GHz. *Phys. Med. Biol.*, 41(11), 2251–2269.
- Gagnon, H. et Guardo, R. (2005). A method for designing electrical impedance tomography (EIT) phantoms of arbitrary shape and conductivity distribution. *Biomed. Tech.*, 50(Suppl. 1), 297–298.

- Gagnon, H., Cousineau, M., Adler, A. et Hartinger, A. E. (2010). A resistive mesh phantom for assessing the performance of EIT systems. *IEEE Trans. Biomed. Eng.*, 57(9), 2257–2266.
- Geddes, L. A. et Baker, L. E. (1967). The specific resistance of biological material - a compendium of data for the biomedical engineer and physiologist. *Med. Biol. Eng.*, 5(3), 271–293.
- Geselowitz, D. B. (1971). An application of electrocardiographic lead theory to impedance plethysmography. *IEEE Trans. Biomed. Eng.*, 18(1), 38–41.
- Giblin, A. V. et Thomas, J. M. (2007). Incidence, mortality and survival in cutaneous melanoma. *J. Plast. Reconstr. Aesthet. Surg.*, 60(1), 32–40.
- Glickman, Y. A., Filo, O., David, M., Yayon, A., Topaz, M., Zamir, B., Ginzburg, A., Rozenman, D. et Kenan, G. (2003). Electrical impedance scanning: a new approach to skin cancer diagnosis. *Skin Res. Technol.*, 9(3), 262–268.
- Graham, B. M. et Adler, A. (2006). Objective selection of hyperparameter for EIT. *Physiol. Meas.*, 27(5), S65–S79.
- Gray, H. (1918). Figure 941. In *Anatomy of the human body*. Philadelphia : Lea and Febiger. Consulté le 8 mai 2012, Tirée de <http://www.bartleby.com/107/illus941.html>. Image libre de droit.
- Haltiwanger, S. (2003). The electrical properties of cancer cells. Présenté à *Rife 2003 Int. Conf.*, Seattle, WA, États-Unis.
- Har-Shai, Y., Glickman, Y. A., Siller, G., McLeod, R., Topaz, M., Howe, C., Ginzburg, A., Zamir, B., Filo, O., Kenan, G. et Ullmann, Y. (2005). Electrical impedance scanning for melanoma diagnosis: a validation study. *Plast. Reconstr. Surg.*, 116(3), 782–790.
- Hartinger, A. E., Gagnon, H. et Guardo, R. (2006). A method for modelling and optimizing an electrical impedance tomography system. *Physiol. Meas.*, 27(5), S51–S64.
- Hartinger, A. E., Gagnon, H. et Guardo, R. (2007). Accounting for hardware imperfections in EIT image reconstruction algorithms. *Physiol. Meas.*, 28(7), S13–S27.
- Hartinger, A. E., Guardo, R., Adler, A. et Gagnon, H. (2009). Real-time management of faulty electrodes in electrical impedance tomography. *IEEE Trans. Biomed. Eng.*, 56(2), 369–377.
- Hartinger, A. E., Guardo, R., Kokta, V. et Gagnon, H. (2010). A 3-D hybrid finite element model to characterize the electrical behavior of cutaneous tissues. *IEEE Trans. Biomed. Eng.*, 57(4), 780–789.
- Hartinger, A. E., Guardo, R. et Gagnon, H. (2012). An EIT reconstruction algorithm adapted for skin cancer imaging. *IEEE Trans. Biomed. Eng.*, soumis pour publication.

- Havenith, H.-B., Jongmans, D., Abdrakhmatov, K., Trefois, P., Delvaux, D. et Torgoev, I. A. (2000). Geophysical investigations of seismically induced surface effects: case study of a landslide in the Suusamyr Valley, Kyrgyzstan. *Surv. Geophys.*, 21(4), 349–369.
- Holder, D. S. (2005). *Electrical Impedance Tomography Methods, History and Applications*. Bristol, Royaume-Uni: Inst. Phys. Pub.
- Hua, P., Webster, J. G. et Tompkins, W. J. (1988). A regularised electrical impedance tomography reconstruction algorithm. *Clin. Phys. Physiol. Meas.*, 9(Suppl. A), 137–141.
- Huang, Y., Wang, X. B., Hölzel, R., Becker, F. F. et Gascoyne, P. R. (1995). Electrorotational studies of the cytoplasmic dielectric properties of Friend murine erythroleukaemia cells. *Phys. Med. Biol.*, 40(11), 1789–1806.
- Irimajiri, A., Doida, Y., Hanai, T. et Inouye, A. (1978). Passive electrical properties of cultured murine lymphoblast (L5178Y) with reference to its cytoplasmic membrane, nuclear envelope, and intracellular phases. *J. Membr. Biol.*, 38(3), 209–232.
- Isaacson, D. (1986). Distinguishability of conductivities by electric current computed tomography. *IEEE Trans. Med. Imaging*, 5(2), 91–95.
- Kaipio, J. P., Kolehmainen, V., Somersalo, E. et Vauhkonen, M. (2000). Statistical inversion and Monte Carlo sampling methods in electrical impedance tomography. *Inverse Problems*, 16(5), 1487–1522.
- Keshtkar, A. et Keshtkar, A. (2008). Modeled current distribution inside the normal and malignant human urothelium using finite element analysis. *IEEE Trans. Biomed. Eng.*, 55(2), 733–738.
- Kotnik, T. et Miklavčič, D. (2000). Second-order model of membrane electric field induced by alternating external electric fields. *IEEE Trans. Biomed. Eng.*, 47(8), 1074–1081.
- Kotre, C. J. (1996a). Subsurface electrical impedance imaging using orthogonal linear electrode arrays. *IEE Proc. Sci. Meas. Technol.*, 143(1), 41–46.
- Kotre, C. J. (1996b). Subsurface electrical impedance imaging: measurement strategy, image reconstruction and *in vivo* results. *Physiol. Meas.*, 17(Suppl. 4A), A197–A204.
- Laporte, M. (1957). *De la tumeur calcifiée de Malherbe*. Thèse pour le Doctorat d'Université (mention Médecine), Université de Bordeaux, Bordeaux, France.
- Madhero88. (2006). Skin layers, Wikipedia, the free encyclopedia. Consulté le 10 mai 2012, Tiré de <http://en.wikipedia.org/wiki/File:Skinlayers.png>. Image avec le droit de copier, distribuer, transmettre et adapter.
- Marghoob, A. A., Swindle, L. D., Moricz, C. Z. M., Sanchez Negron, F. A., Slue, B., Halpern, A. C. et Kopf, A. W. (2003). Instruments and new technologies for the *in vivo* diagnosis of melanoma. *J. Am. Acad. Dermatol.*, 49(5), pp. 777–797.

- Marquardt, D. W. (1963). An algorithm for least-squares estimation of nonlinear parameters. *J. SIAM*, 11(2), 431–441.
- Martinsen, O. G., Grimnes, S. et Schwan, H. P. (2002). Interface phenomena and dielectric properties of biological tissue. *Encyclopedia of Surface and Colloid Science*, 27, 2643–2652.
- Marzec, E. et Warchol, W. (2005). Dielectric properties of a protein-water system in selected animal tissues. *Bioelectrochemistry*, 65(2), 89–94.
- McKee, P. H., Calonje, J. E. et Granter, S. R. (2005). *Pathology of the Skin with Clinical Correlations, 3rd edition*. London, Royaume-Uni: Elsevier Mosby.
- Menzies, S. W. (2006). Cutaneous melanoma: making a clinical diagnosis, present and future. *Dermatol. Ther.*, 19(1), 32–39.
- Miklavčič, D., Pavšelj, N. et Hart, F. X. (2006). Electric properties of tissues. *Wiley Encyclopedia of Biomedical Engineering*, New York, États-Unis: Wiley.
- Mogensen, M. et Jemec, G. B. E. (2007). Diagnosis of nonmelanoma skin cancer/keratinocyte carcinoma: a review of diagnostic accuracy of nonmelanoma skin cancer diagnostic tests and technologies. *Dermatol. Surg.*, 33(10), 1158–1174.
- Monteiro Santos, F. A. et Sultan, S. A. (2008). On the 3-D inversion of vertical electrical soundings: application to the South Ismailia area–Cairo desert road, Cairo, Egypt. *J. Appl. Geophys.*, 65(2), 97–110.
- Moumbe, A. P. (2011). *Développement de l'unité centrale d'un système d'acquisition simultanée d'électroencéphalogrammes et de données de tomographie d'impédance électrique*. Mémoire de maîtrise, École Polytechnique de Montréal, Montréal, Canada.
- Naeyaert, J.-M. et Brochez, L. (2003). Dysplastic Nevi. *N. Engl. J. Med.*, 349, 2233–2240.
- Narayanaswamy, D. (2006). *Feasibility study of instruments for electrical impedance tomography (EIT) and magnetic [sic] induction measurement of skin cancer*. Mémoire de maîtrise, Dept. Comput. Eng., Univ. Missouri-Rolla, Rolla, MO, États-Unis.
- Nissinen, A. (2011). *Modelling errors in electrical impedance tomography*. Thèse de doctorat, University of Eastern Finland, Kuopio, Finlande.
- Northerncedar. (2011). Dermatoscope, Wikipedia, the free encyclopedia. Consulté le 10 mai 2012, Tiré de <http://en.wikipedia.org/wiki/File:Dermatoscope.jpg>. Image avec le droit de copier, distribuer, transmettre et adapter.
- Oliveria, S. A., Sachs, D., Belasco, K. T. et Halpern, A. C. (2003). Adoption of new technologies for early detection of melanoma in dermatologic practice. *J. Amer. Acad. Dermatol.*, 49(5), 955–959.

- Osterman, K. S., Kerner, T. E., Williams, D. B., Hartov, A., Poplack, S. P. et Paulsen, K. D. (2000). Multifrequency electrical impedance imaging: preliminary *in vivo* experience in breast. *Physiol. Meas.*, 21(1), 99–109.
- Ox6adb015. (2011). DysplasticNevusSyndrome, Wikipedia, the free encyclopedia. Consulté le 10 mai 2012, Tiré de <http://en.wikipedia.org/wiki/File:DysplasticNevusSyndrome.jpg>. Image avec le droit de copier, distribuer, transmettre et adapter.
- Polevaya, Y., Ermolina, I., Schlesinger, M., Ginzburg, B. Z. et Feldman, Y. (1999). Time domain dielectric spectroscopy study of human cells. II. Normal and malignant white blood cells. *Biochim. Biophys. Acta*, 1419(2), 257–271.
- Polydorides, N. (2009). Linearization error in electrical impedance tomography. *Prog. Electromagn. Res.*, 93, 323–337.
- Polydorides, N. (2012). A stochastic simulation method for uncertainty quantification in the linearized inverse conductivity problem. *Int. J. Numer. Meth. Engng.*, 90(1), 22–39.
- Rafiei-Naeini, M. et McCann, H. (2008). Low-noise current excitation sub-system for medical EIT. *Physiol. Meas.*, 29(6), S173–S184.
- Reddy, J. N. (1993). *An Introduction to the Finite Element Method*. New York, États-Unis: McGraw-Hill.
- Shi, X., Dong, X., Shuai, W., You, F., Fu, F. et Liu, R. (2006). Pseudo-polar drive patterns for brain electrical impedance tomography. *Physiol. Meas.*, 27(11), 1071–1080.
- Sigmen, Y. (2012). *Conception d'un module d'électrodes actives pour un système de tomographie d'impédance électrique bifréquence*. Mémoire de maîtrise, École Polytechnique de Montréal, Montréal, Canada.
- Smith, R. W. M., Freeston, I. L. et Brown, B. H. (1995). A real-time electrical impedance tomography system for clinical use - design and preliminary results. *IEEE Trans. Biomed. Eng.*, 42(2), 133–140.
- Soleimani, M., Powell, C. E. et Polydorides, N. (2005). Improving the forward solver for the complete electrode model in EIT using algebraic multigrid. *IEEE Trans. Med. Imaging*, 24(5), 577–583.
- Steiner, R., Kunzi-Rapp, K. et Scharffetter-Kochanek, K. (2003). Optical coherence tomography: clinical applications in dermatology. *Med. Laser Appl.*, 18(3), 249–259.
- Tang, T., Sungho O. et Sadleir, R. J. (2010). A robust current pattern for the detection of intraventricular hemorrhage in neonates using electrical impedance tomography. *Ann. Biomed. Eng.*, 38(8), 2733–2747.

- Tarantola, A. (1987). *Inverse Problem Theory: Methods for Data Fitting and Model Parameter Estimation*. Amsterdam, Pays-Bas: Elsevier.
- Tidswell, T., Gibson, A., Bayford, R. H. et Holder, D. S. (2001). Three-dimensional electrical impedance tomography of human brain activity. *NeuroImage*, 13(2), 283–294.
- Tsao, H., Atkins, M. B. et Sober, A. J. (2004). Management of Cutaneous Melanoma. *N. Engl. J. Med.*, 351, 998–1012.
- Walker, D. C., Brown, B. H., Hose, D. R. et Smallwood, R. H. (2000). Modelling the electrical impedivity of normal and premalignant cervical tissue. *IEE Electron. Lett.*, 36(19), 1603–1604.
- Walker, D. C. (2001). *Modelling the electrical properties of cervical epithelium*. Thèse de doctorat, University of Sheffield, Sheffield, Royaume-Uni.
- Walker, D. C., Brown, B. H., Smallwood, R. H., Hose, D. R. et Jones, D. M. (2002). Modelled current distribution in cervical squamous tissue. *Physiol. Meas.*, 23(1), 159–168.
- Walker, D. C., Brown, B. H., Blackett, A. D., Tidy, J. et Smallwood, R. H. (2003). A study of the morphological parameters of cervical squamous epithelium. *Physiol. Meas.*, 24(1), 121–135.
- Webster, J. G. (1990). *Electrical Impedance Tomography*. Bristol, Royaume-Uni: Adam Hilger.
- Witheiler, D. D. et Cockerell, C. J. (1992). Sensitivity of diagnosis of malignant melanoma: a clinicopathologic study with a critical assessment of biopsy techniques. *Exp. Dermatol.*, 1(4), 170–175.
- Wu, H., Xu, G., Zhang, S., Yang, S., Li, Y. et Yan, W. (2006). Forward problem of three dimensional EIT in thorax model. *28th Annu. Int. Conf. IEEE Eng. Med. Biol. Proc.*, 6627–6630.
- Yasin, M., Böhm, S., Gaggero, P. O. et Adler, A. (2011). Evaluation of EIT system performance. *Physiol. Meas.*, 32(7), 851–865.